



# VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

## FAKULTA STROJNÍHO INŽENÝRSTVÍ

FACULTY OF MECHANICAL ENGINEERING

## ÚSTAV MECHANIKY TĚLES, MECHATRONIKY A BIOMECHANIKY

INSTITUTE OF SOLID MECHANICS, MECHATRONICS AND BIOMECHANICS

## VLIV MECHANICKÝCH VLASTNOSTÍ TKÁNÍ NA NAPĚTÍ V PATOLOGICKÉ KRČNÍ TEPNĚ

IMPACT OF MATERIAL PROPERTIES OF TISSUES ON STRESSES IN A PATHOLOGICAL CAROTID  
ARTERY

### DIPLOMOVÁ PRÁCE

MASTER'S THESIS

### AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Bc. Anna Hrubanová

### VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

prof. Ing. Jiří Burša, Ph.D.

BRNO 2021



# Zadání diplomové práce

Ústav: Ústav mechaniky těles, mechatroniky a biomechaniky  
Studentka: **Bc. Anna Hrubanová**  
Studijní program: Aplikované vědy v inženýrství  
Studijní obor: Inženýrská mechanika a biomechanika  
Vedoucí práce: **prof. Ing. Jiří Burša, Ph.D.**  
Akademický rok: 2020/21

Ředitel ústavu Vám v souladu se zákonem č.111/1998 o vysokých školách a se Studijním a zkušebním řádem VUT v Brně určuje následující téma diplomové práce:

## Vliv mechanických vlastností tkání na napětí v patologické krční tepně

### Stručná charakteristika problematiky úkolu:

Práce se zaměřuje na mechanické zkoušky tkání lidské krční tepny a výběr vhodného konstitutivního modelu. Na základě provedených deformačně napěťových analýz tepny s atheromem bude vyhodnocen vliv modelu materiálu na napětí v jejích kritických místech.

### Cíle diplomové práce:

Navrhnout reprezentativní konstitutivní model fibrózní tkáně atheromu krční tepny na základě jednoosých tahových zkoušek tkání z endarterektomie a vyhodnotit dopad individuálních rozdílů v jejich mechanických vlastnostech na napětí v atheromu určená pomocí MKP modelu idealizované aterosklerotické tepny.

### Seznam doporučené literatury:

KŘEN, J., ROSENBERG, J., JANÍČEK, P.: Biomechanika. Vydavatelství ZČU, 1997.

FUNG, Y. C.: Biomechanics. Mechanical properties of living tissues. Springer, 1993.

Mechanics of biological tissue, eds. HOLZAPFEL, G. A., OGDEN, R. W., Springer, 2006.

Termín odevzdání diplomové práce je stanoven časovým plánem akademického roku 2020/21

V Brně, dne

L. S.

---

prof. Ing. Jindřich Petruška, CSc.  
ředitel ústavu

---

doc. Ing. Jaroslav Katolický, Ph.D.  
děkan fakulty



## Abstrakt

Diplomová práce se zabývá nalezením reprezentativního konstitutivního vztahu pro aterosklerotickou tkáň krční tepny. Úvodní část práce je věnována stručnému přehledu nutných lékařských poznatků, následuje detailní rešerše současných používaných experimentů pro zjišťování mechanických vlastností aterosklerotických tepen. Hlavní část práce pojednává o mechanických zkouškách aterosklerotických plátů z karotid. Součástí je popis přípravy vzorku, testovacího zařízení a následné zkoušky. Dále je provedena statistická analýza naměřených dat zaměřená na porovnání různých faktorů potenciálně ovlivňujících mechanické vlastnosti. Na závěr je proveden MKP výpočet na idealizované geometrii karotidy s atheromem. Posuzován je vliv modelu materiálu získaný z provedených experimentů na hodnoty redukováného Misesova napětí ve fibrózním krytu.

## Summary

This thesis deals with determination of representative constitutive model for describing atherosclerotic carotid artery behavior. The first part of the thesis provides brief summary of medical knowledge needed as well as detailed description of current experimental methods for determination of mechanical properties of atherosclerotic arteries. The main part is focused on mechanical testing of atherosclerotic carotid arteries. The description of sample preparation, testing device and the experiment itself is involved. Statistical analysis of measured data is done, focusing on comparison of factors potentially influencing mechanical behavior. In conclusion, the FEA analysis on simplified geometry of carotid artery with atheroma is performed. Emphasis is placed on the impact of material model obtained from experiments on equivalent stress in fibrous cap.

## Klíčová slova

Ateroskleróza, společná karotida, mechanické testování, konstitutivní vztah, metoda konečných prvků

## Keywords

Atherosclerosis, common carotid artery, mechanical testing, constitutive law, finite element method

HRUBANOVÁ, A. *Vliv mechanických vlastností tkání na napětí v patologické krční tepně*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta strojního inženýrství, 2021. 70 s. Vedoucí Ing. Burša, Ph.D.



Prohlašuji, že tuto diplomovou práci jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího diplomové práce a za použití odborné literatury a informačních zdrojů uvedených na konci práce v seznamu použitých zdrojů.

Bc. Anna Hrubanová

Ráda bych poděkovala svému vedoucímu prof. Ing. Jiřímu Buršovi, Ph.D za odborné vedení, cenné rady, čas a připomínky k této práci. Také bych chtěla poděkovat Ing. Ondřeji Lisickému za veškerou pomoc v průběhu tvorby této práce.

Dále bych chtěla poděkovat svým rodičům a prarodičům za podporu a motivaci během celého studia.

V neposlední řadě chci poděkovat všem svým spolužákům a přátelům za pomoc a podporu během studia a potřebné odreagování.

Bc. Anna Hrubanová

# Obsah

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Úvod</b>   | <b>3</b>  |
| <b>2</b> | <b>Vymezení problémové situace</b>                                | <b>4</b>  |
| <b>3</b> | <b>Lékařská propedeutika</b>                                      | <b>5</b>  |
| 3.1      | Oběhová soustava  | 5         |
| 3.1.1    | Srdce   | 5         |
| 3.1.2    | Krev  | 6         |
| 3.2      | Anatomie tepen  | 8         |
| 3.2.1    | Stavba tepenné stěny  | 8         |
| 3.3      | Ateroskleróza   | 11        |
| 3.3.1    | Vznik a průběh aterosklerózy                                      | 11        |
| 3.3.2    | Rizikové faktory  | 14        |
| 3.3.3    | Následky  | 15        |
| 3.3.4    | Endarterektomie   | 15        |
| <b>4</b> | <b>Rešeršní část</b>  | <b>16</b> |
| 4.1      | Tlakové zkoušky   | 16        |
| 4.1.1    | Mikroindentace  | 17        |
| 4.1.2    | Nanoindentace   | 18        |
| 4.1.3    | Dynamická indentační zkouška                                      | 19        |
| 4.2      | Zkoušky houževnatosti   | 19        |
| 4.3      | Cyklické zkoušky nafukováním s axiálním předpětím                 | 20        |
| 4.4      | Tahové zkoušky  | 21        |
| 4.4.1    | Dvouosé tahové zkoušky  | 21        |
| 4.4.2    | Zkoušky jednoosým tahem   | 23        |
| <b>5</b> | <b>Konstitutivní modelování</b>                                   | <b>26</b> |
| 5.1      | Tenzory napětí a přetvoření pro velké deformace                   | 26        |
| 5.1.1    | Hyperelasticita   | 28        |
| 5.2      | Přehled konstitutivních modelů pro hyperelastické materiály       | 28        |
| <b>6</b> | <b>Zkoušky mechanických vlastností aterosklerotických karotid</b> | <b>31</b> |
| 6.1      | Informace o vzorcích  | 31        |
| 6.2      | Metodika testování  | 31        |
| 6.2.1    | Popis testovacího zařízení  | 31        |
| 6.2.2    | Příprava vzorků   | 32        |
| 6.2.3    | Testovací protokol  | 35        |
| 6.2.4    | Vyhodnocení měření  | 35        |
| 6.3      | Statistické zpracování dat  | 36        |
| 6.3.1    | Vyhodnocení pevnosti  | 37        |
| 6.3.2    | Zpracování deformačně - napětových křivek                         | 38        |
| 6.3.3    | Skupiny vzorků  | 39        |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>7</b> | <b>Výpočtové modelování tepny s ateromem</b> | <b>44</b> |
| 7.1      | Fitování experimentálních dat . . . . .      | 44        |
| 7.1.1    | Predikční schopnosti modelů . . . . .        | 44        |
| 7.1.2    | Použité modely materiálu . . . . .           | 47        |
| 7.2      | Použitá geometrie . . . . .                  | 50        |
| 7.3      | Nastavení simulace . . . . .                 | 51        |
| 7.3.1    | Konvergence sítě . . . . .                   | 51        |
| 7.3.2    | Okrajové podmínky . . . . .                  | 52        |
| 7.3.3    | Diskuze výsledků a omezení . . . . .         | 52        |
| <b>8</b> | <b>Závěr</b>                                 | <b>56</b> |
|          | <b>Literatura</b>                            | <b>65</b> |
|          | <b>Seznam použitých zkratk a symbolů</b>     | <b>66</b> |
|          | <b>Seznam obrázků</b>                        | <b>70</b> |

# 1. Úvod

Onemocnění kardiovaskulárního systému je jedním z nejzávažnějších, život ohrožujících onemocnění a patří také k nejčastější příčině úmrtí v České republice a ostatních vyspělých zemích. V dnešní době žijeme velmi hektickým stylem života, což vede k nezdravému životnímu stylu spojenému se zvýšenou hladinou stresu, špatným stravováním, nedostatkem pohybu, konzumací alkoholu či kouřením. Všechny tyto nezdravé návyky se škodlivým způsobem podepisují na našem zdraví a dochází k rozvoji chorob kardiovaskulárního systému. Riziko pak roste zejména s přibývajícím věkem.

Choroby kardiovaskulárního systému lze rozdělit do dvou skupin. První forma způsobuje rozšiřování průměru tepen a vznikají tzv. výdutě, čímž dochází k oslabení její stěny a v krajních případech až k ruptuře. Do druhé skupiny lze zařadit onemocnění, která naopak průměr tepny zužují, nastává snížení průtoku krve do dané tkáně a dochází k ischemii. Hlavním představitelem je ateroskleróza, na kterou je tato práce zaměřena. Jedná se o progresivní zánětlivé onemocnění, kdy dochází k hromadění lipidů uvnitř stěny tepny a vzniká tzv. aterom. V případě karotid, pokud dojde k porušení takového lipidového jádra, se jeho obsah uvolní do krevního oběhu a může dojít k cévní mozkové příhodě.

Klasickým intervenčním postupem v léčbě aterosklerózy je tzv. endarterektomie, kdy jsou odstraněny vnitřní vrstvy tepny postižené aterosklerózou tak, aby byl obnoven průtok krve. Vzhledem k tomu, že nejohroženější skupina jsou především pacienti vyššího věku, je pro ně tato operace riziková. Znalosti mechaniky takto postižené tepny mohou být tedy klíčem k předpovědi nutnosti operace. Aby však bylo možné chování tepny realisticky modelovat, je nutné znát její materiálové charakteristiky. Tato data lze získat například z tahových zkoušek těchto tkání, z nichž je pak možné získat model materiálu použitelný v MKP simulacích. Tato práce je zaměřena na experimentální měření aterosklerotické tkáně ateromu, její korektní vyhodnocení a získání reprezentativního modelu materiálu.

## 2. Vymezení problémové situace

Onemocnění kardiovaskulárního systému bývá jednou z nejčastějších příčin úmrtí. Jednou z život ohrožujících nemocí je takzvaná ateroskleróza, neboli kornatění tepen, která nejčastěji postihuje koronární tepny a karotidy. Jedná se o postupné usazování lipidů v tepenné stěně, čímž dochází ke změně její struktury i mechanických vlastností. Zúžení průsvitu tepny způsobené tvorbou ateromu vede k nedostatečnému prokrvení tkáně zásobované danou tepnou. V případě karotid, na něž je tato práce zaměřena, je takto ohrožen přímo mozek. Hlavním rizikem aterosklerózy karotid je ruptura plátu a následná tvorba krevních sraženin, které mohou vést až k cévní mozkové příhodě. Znalost mechanických vlastností takto degradované tepenné stěny je tedy nezbytná k relevantní predikci ruptury. Takováto předpověď pak může napomoci při rozhodování o nutnosti rizikové operace.

### Formulace problému

Zjištění konstitutivního modelu popisujícího aterosklerotickou karotickou tkáň a výpočtovým modelováním ověřit vliv materiálového modelu na napjatost v okolí ateromu.

### Cíle, kterých má být dosaženo

- Na základě jednoosých tahových zkoušek tkání z endarterektomie navrhnout reprezentativní konstitutivní vztah pro tkáň ateromu krční tepny.
- Určit vliv individuálních faktorů na mechanické vlastnosti a pomocí MKP modelu idealizované aterosklerotické tepny vyhodnotit jejich dopad na napětí v ateromu.



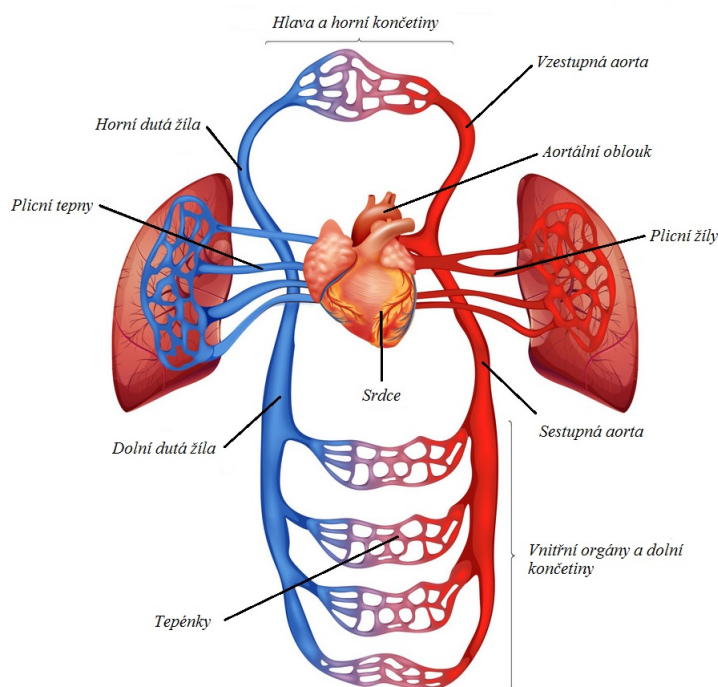
## 3. Lékařská propedeutika

### 3.1. Oběhová soustava

Pro správné fungování organismu je nezbytné, aby byly tkáně zásobovány kyslíkem, živinami a aby byl zajištěn odvod odpadních látek. Tuto funkci plní krev, která je po těle rozváděna prostřednictvím oběhové soustavy, tvořené uzavřeným systémem trubic [1]. Srdce pak slouží jako pumpa, která pohání krev tímto systémem. Z hlediska funkce lze rozlišit:

**Plicní oběh** (nizkotlaký oběh): Začíná v pravé komoře srdce, odkud je plicními tepnami odkysličená krev vypuzena do plic, kde se obohatí o kyslík a plicními žilami je pak zpět vedena do levé srdeční síně.

**Systémový oběh** (vysokotlaký oběh): Okysličená krev je z levé síně přes levou komoru srdeční odváděna aortou a dalšími tepnami do všech tkáňových systémů, kde předá kyslík a živiny. Dutými žilami se vrací do pravé srdeční síně. Schéma oběhové soustavy je zobrazeno na obrázku 3.1.



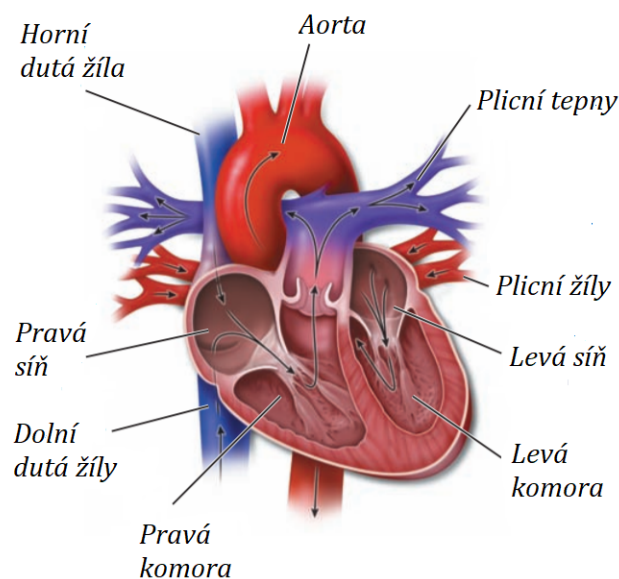
Obrázek 3.1: Schéma plicního a systémového oběhu. Převzato a upraveno z [2].

#### 3.1.1. Srdce

Srdce je dutý orgán, jehož stěna je tvořena speciálním typem svaloviny, tzv. *myokardem* [1]. Funguje jako pumpa a zajišťuje tak proudění krve oběhovou soustavou. Tato činnost je založena na rytmickém střídání relaxace (*diastola*) a kontrakce (*systola*) svaloviny 4 dutin srdce - 2 komory (*ventriculi*) a 2 síně (*atria*). Pravá strana srdce pumpuje krev plicními žilami a tepnami skrze plíce, zatímco levá strana pumpuje okysličenou krev do aorty. Mezi síněmi a komorami a mezi komorami a velkými tepnami jsou chlopně, které zabraňují zpětnému toku krve. Schéma srdce je zobrazeno na obrázku 3.2. Rytmické smršťování srdce je zajištěno zcela autonomním převodním systémem srdečním - je nezávislý i na

### 3.1. OBĚHOVÁ SOUSTAVA

centrální nervové soustavě [3]. Skládá se z sinoatriálního uzlu, který generuje elektrické vzruchy, z atrioventrikulárního uzlu a ze série vodivých vláken.



Obrázek 3.2: Schéma srdce. Převzato z [3].

#### 3.1.2. Krev

Krev je červená, neprůhledná, viskózní, nenewtonská, heterogenní kapalina [1]. K jejím základním funkcím patří přívod výživy a kyslíku do tkání, transport odpadních látek, rozvod hormonů a přispívá také k termoregulaci. Krev se skládá z tekutiny bohaté na proteiny (*plasma*) a krevních buněk.

##### Plasma

Krevní plasma tvoří asi 55 % objemu krve [3]. Složením se jedná o vodu (91-92 %) obohacenou o proteiny (7-8 %) a další látky, jako jsou například elektrolyty (1-2 %). Složení plasmy pomáhá regulovat homeostázu, tedy ideální pH pro buněčný metabolismus.

Významný protein plasmy produkovaný v játrech je **fibrinogen**. Po jeho přeměně na *fibrin* dochází k formování dlouhých vláken, která vytvoří síťovou nepropustnou strukturu na povrchu poškozené tkáně zabraňující dalšímu úniku krve.

##### Erytrocyty

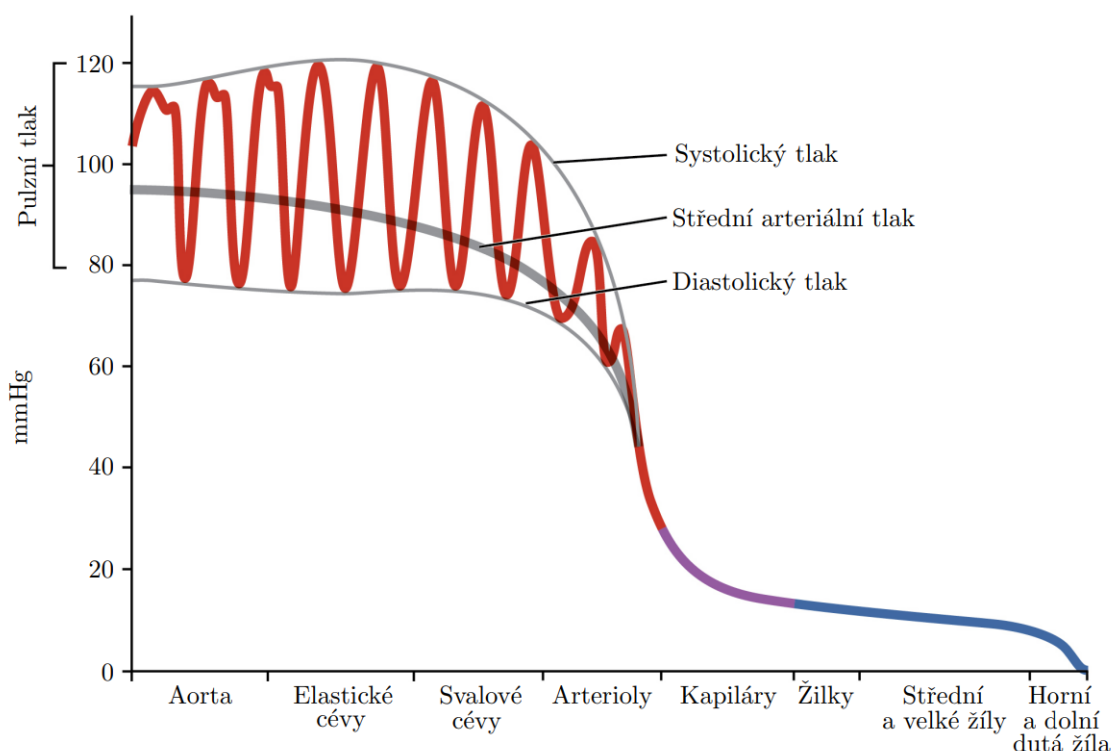
Erytrocyty (červené krvinky) jsou bezjaderné krevní buňky mající tvar bikonkávního disku s poloměrem pohybujícím se v jednotkách  $\mu\text{m}$ . Obsahují protein **hemoglobin**, který je schopen na sebe vázat kyslík nebo oxid uhličitý. Jejich funkcí je tedy distribuce kyslíku a odvod metabolického oxidu uhličitého z tkání. Podíl erytrocytů ve vzorku krve se nazývá **hematokrit**. Běžné hodnoty jsou u mužů 39-50 % a u žen 35-45 %.

## Leukocyty a trombocyty

Leukocyty (bílé krvinky) se dělí na 2 skupiny - *granulocyty* a *agranulocyty*. Do druhé skupiny patří lymfocyty a **monocyty**. Monocyty jsou největší z bílých krvinek (18  $\mu\text{m}$ ), které mají významnou funkci při zánětlivých onemocněních. V místě zánětu se monocyty mění na makrofágy, které pohlcují bakterie, ostatní buňky nebo tkáňový odpad.

Krevní destičky (**trombocyty**) jsou krevní buňky tvořené v kostní dřeni zodpovědné za opravu poškozené tkáně a tvorbu krevních sraženin. Při poškození vnitřní výstelky cév (endotel) putují trombocyty k tomuto poškozenému místu, kde se usazují a zajišťují přeměnu fibrinogenu na fibrin a tím i zacelení rány.

## Krevní tlak



Obrázek 3.3: Hodnoty tlaků u jednotlivých typů cév pro normální krevní tlak. Převzato a upraveno z [4].

Tlak, kterým působí krev na stěnu tepny nazýváme krevní tlak. Protože je krev poháněna srdcem, krevní tlak se odvíjí podle srdečního cyklu - během systoly je jeho hodnota maximální, zatímco během diastoly klesá na hodnotu minimální. V lékařské literatuře se běžně používají jednotky torrů (*mm Hg*) a normální klidová hodnota tlaku je pak uváděna 120/80 mm Hg [4], což odpovídá přibližně 16/10.5 kPa. Za vysoký systolický krevní tlak je pak považována hodnota 150 mm Hg odpovídající 20 kPa [1]. Rozdíl mezi systolickým a diastolickým tlakem je označován jako pulzní tlak. Často se také hovoří o tzv. *středním arteriálním tlaku* (*ang. MAP - Mean arterial pressure*), který lze určit podle následujícího vztahu:

$$MAP = diastol.tlak + \frac{systol.tlak - diastol.tlak}{3} \quad (3.1)$$

### 3.2. ANATOMIE TEPEN

V případě normálního tlaku tato hodnota odpovídá 93 mm Hg, tedy asi 12 kPa. Znárodnění krevního tlaku je zobrazeno na obrázku 3.3.

## 3.2. Anatomie tepen

Všechny typy cév mají **lumen** - dutý prostor, jímž protéká krev [4]. V porovnání s žilami však mají tepny značně tlustší stěnu, protože jimi krev protéká pod podstatně vyšším tlakem. Arterie mají také v porovnání s žilami menší lumen, což jim společně s tlustou stěnou propůjčuje kulatější tvar. Stavba jednotlivých typů tepen je však ze strukturálního pohledu odlišná. Na základě histologické stavby a velikosti lze tepny rozdělit do 3 skupin [5]:

- **Velké (elastické) tepny:** Jedná se hlavně o aortu a její hlavní větve. Ve střední vrstvě (*medii*) převažují buňky elastické nad buňkami svalovými. Elastin těmto tepnám propůjčuje pružnost, díky které mohou regulovat pulzní proudění v plynulé. Během srdeční systoly dochází k vytlačení krve ze srdce do elastických tepen, což způsobí jejich roztažení [3]. Během diastoly není srdcem generován žádný tlak, který by krev poháněl cévním systémem, ale díky smrštění elastických tepen je zachováno plynulé proudění krve dál od srdce.
- **Střední (svalové) tepny:** Se zmenšováním průsvitu tepen dochází ke zvětšování podílu hladkých svalových buněk v *medii*, která je ve srovnání s tepnami elastického typu širší.
- **Arterioly:** Jedná se o tepny malých průměrů. Dají se rozpoznat díky počtu vrstev hladkých svalových buněk v *medii*, přičemž arterioly obsahují pouze jednu nebo nanejvýš 2 tyto vrstvy [3]. Podílí se na regulaci krevního průtoku do kapilár.

Speciálním případem jsou tzv. **kapiláry**. Jedná se o nejmenší cévy v lidském těle. Jejich stěna je tvořena pouze jednou vrstvou endotelových buněk a jejich průměr je často menší, než velikost erytrocytu. Díky jejich velmi tenké stěně může snadno docházet k výměně látek mezi krví a ostatními metabolickými buňkami.

### 3.2.1. Stavba tepenné stěny

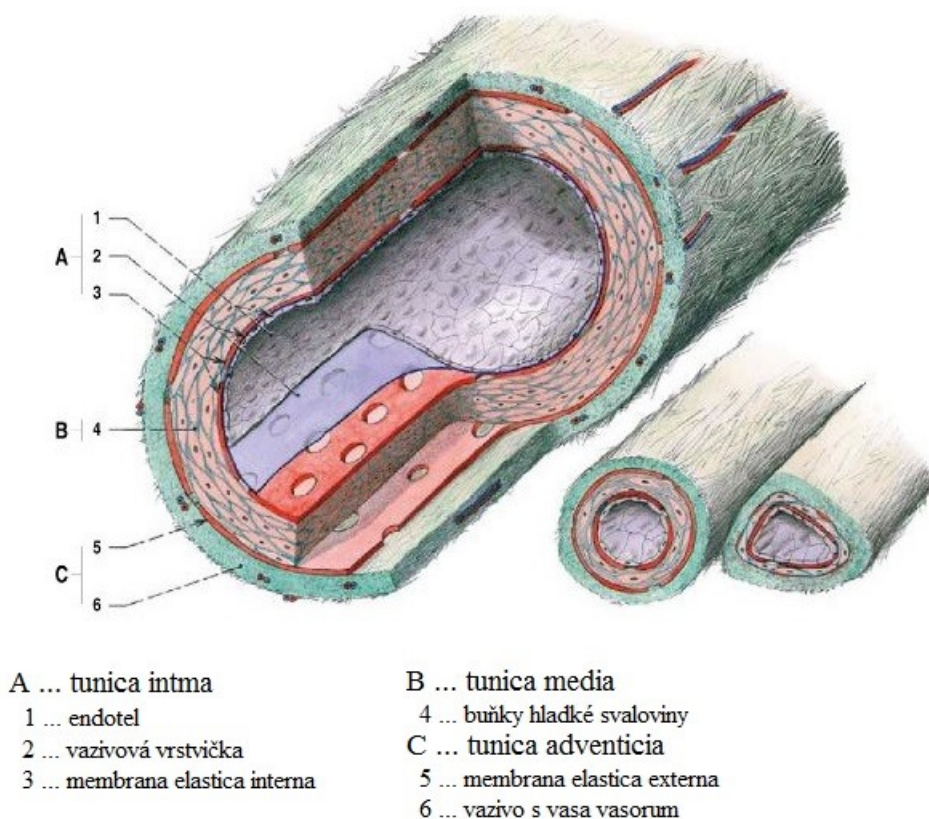
Stěna arterií je tvořena třemi vrstvami (obrázek 3.4), tzv. *tunicami* [3].

#### Tunica intima

Tunica intima je vnitřní vrstva stěny tepny, která je v přímém kontaktu s krví [3]. Samotná intima je pak tvořena několika vrstvami počínaje vrstvou **endotelových buněk**. Tyto buňky mají tvar mnohoúhelníku, jsou zploštělé a protažené podélně ve směru toku krve a tvoří tak hladký povrch pro zajištění přirozeného proudění krve. Endotel však také zajišťuje většinu interakcí mezi krví a tkání. Slouží jako semipermeabilní bariéra, skrze kterou dochází k difúzi látek z krve do stěny tepny a naopak. Mimo jiné má také důležité antikoagulační a antitrombotické účinky, které snižují riziko vzniku trombu (krevní sraženina). Nutno podotknout, že zatímco zdravý endotel neumožňuje tvorbu trombu na jeho povrchu, poškozený endotel vylučuje látky podporující srážlivost krve. Endotel se

také podílí na vazokonstrikci, ovlivňuje tak lokální krevní průtok a tlak. Hladké svalové buňky jsou smršťovány díky chemickým látkám, které jsou produkovány endotelem a nazývají se *endoteliny* [4]. Nadměrná produkce těchto látek pak přispívá k hypertenzi. Výše uvedené vlastnosti již naznačují, že právě endotel bude mít významnou roli při vzniku aterosklerózy.

Následuje *bazální lamina* endotelu, vrstva složená zejména z kolagenu, která spojuje endotel s ostatními vrstvami [3]. Poslední část intimy je tvořena pojivovou tkání s občasným výskytem hladkých svalových buněk. Zároveň zahrnuje i tenkou vrstvu elastických vláken často označovanou jako *membrana elastica interna*, která je považována za vrstvu oddělující intimu od medie [5].



Obrázek 3.4: Stavba tepenné stěny. Převzato a upraveno z [6].

### Tunica media

Střední vrstva aorty, jejíž složení se mění v závislosti na vzdálenosti od srdce [5]. U velkých tepen (aorta a její hlavní větve) převažuje ve složení elastin a kolagen, zatímco u periferních tepen narůstá podíl hladkých svalových buněk. Hladké svalové buňky zajišťují vazokonstrikci a vazodilataci a tím také zvýšení, respektive snížení krevního tlaku [4]. Medie je nejtlustší složkou tepenné stěny a je omezena mezi *membrana elastica interna* a *membrana elastica externa* - vrstva elastinu oddělující medii od adventicie.

### Tunica adventicia

Pojivová tkáň, tvořená primárně obvodově uspořádanými kolagenními vlákny s malým podílem elastických vláken [3]. Vlákná adventicie plynule prorůstají do okolní tkáně a

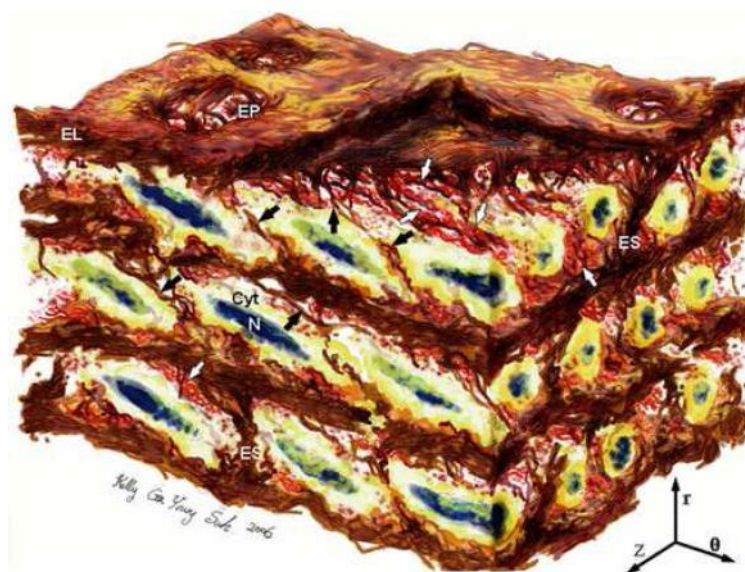


### 3.2. ANATOMIE TEPEN

ukotvují tak celou tepnu v prostoru. U velkých arterií obsahuje také systém cévek, tzv. *vasa vasorum*, které zajišťují přívod krve pro samotnou tepnu a obsahují nervy (*nervi vasorum*), které kontrolují kontrakci hladkých svalových buněk obsažených v tepenné stěně.

#### Elastin

Podíl elastinu v medii tepen je asi 29 % [7]. Jedná se o poddajný protein, který vykazuje téměř elastické chování, velmi úzkou hysterezní smyčku, zanedbatelnou relaxaci a tažnost až 130 %, s modulem pružnosti  $E = 200 - 400 \text{ kPa}$  [8]. Tělo produkuje elastin pouze do dospělosti, poté jeho tvorba ustává a jeho poločas rozpadu se pohybuje mezi 50 - 70 lety [9]. Degradace elastinu je také podpořena nedostatkem pohybu, kouřením či nevhodnou stravou. V tepenné stěně se nachází ve 3 základních formách (obrázek 3.5) [7]:



Obrázek 3.5: Tunica media z krysí aorty. Hnědou barvou jsou vyznačeny jednotlivé formy elastinu, modře a žlutě jsou znázorněna jádra a cytoplazma hladkých svalových buněk, kolagenní vlákna jsou označena bílými šipkami ( $\Theta$  - obvodový směr, Z - axiální směr, r - radiální směr). Převzato z [7].

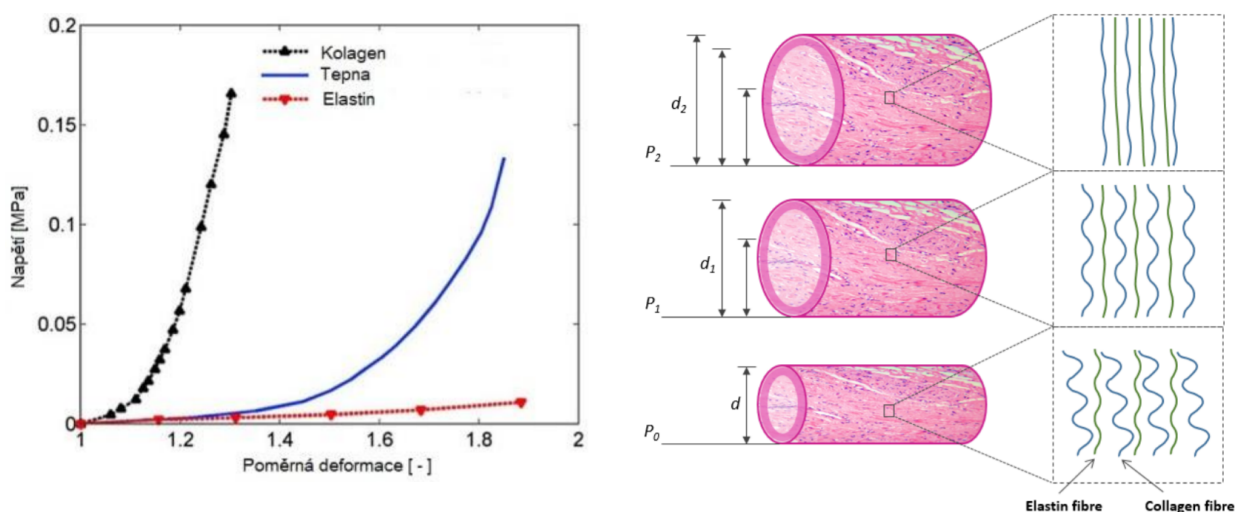
- Lamely (*EL - elastin lamellae*), představující až 71 % objemu elastinu
- Interlamelární elastinová vlákna (*IEFs - interlamellar elastin fibres*), která tvoří asi 27 % objemu elastinu
- Radiální vzpěry (*ES - elastin struts*), připadající na zbylá 2 % objemu

#### Kolagen

Kolagen je nejzastoupenější protein v lidském těle [9]. Existuje několik desítek typů tohoto proteinu, v tepenné stěně jsou nejvíce zastoupeny kolagen typu I a III, jejichž poměr je 74 % ku 26 %. Je produkován hladkými svalovými buňkami v medii po celou dobu života. Jednotlivé molekuly kolagenu jsou uspořádány do pravotočivé troj-šroubovice a měří asi 300 nm s průměrem kolem 1.5 nm. Tyto troj-šroubovice tvoří kolagenní fibrily, svazek

fibril je pak výsledné kolagenní vlákno. Tato výsledná vlákna mají tloušťku od 1  $\mu\text{m}$  do 100  $\mu\text{m}$ . Dle [7] zastupuje kolagen přibližně 47 % objemu vzorku na obrázku 3.5. Svazky kolagenních vláken jsou vmezeřeny mezi elastické lamely (obrázek 3.5). V porovnání s elastinem má kolagen tažnost pouze 4-10 %, modul pružnosti  $E = 100 - 2000 \text{ MPa}$  a vykazuje výraznější relaxaci [8].

Uspořádání kolagenních vláken je zodpovědné za typickou nelineární deformačně-napětovou odezvu tepenné stěny [10]. Tahová zkouška tepny vykazuje typickou křivku tvaru „J” (obrázek 3.6 (a)). Kolagenní vlákna jsou ve stěně tepny různě orientována a zvlněna. Na počátku zatížení se projevuje pouze poddajnější elastin, při zvyšování zatížení dochází k natahování kolagenních vláken a jejich orientaci ve směru zatížení (obrázek 3.6 (b)), tím se zapojují do přenosu zatížení a deformačně-napětová křivka začne zpevňovat.



(a) Vliv elastinu a kolagenu na deformačně-napětovou křivku. Převzato a upraveno z [11], originál v [12].

(b) Uspořádání elastinových a kolagenních vláken a jejich vliv na deformačně-napětové chování tepenné stěny [10].

Obrázek 3.6: Vliv kolagenních vláken na deformačně-napětovou odezvu tepny.

### 3.3. Ateroskleróza

Ateroskleróza je jedním z nejčastějších onemocnění kardiovaskulárního systému [13]. Jedná se o progresivní zánětlivé onemocnění postihující vnitřní stěnu tepny (*intima*). K závažným projevům tohoto onemocnění patří například ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin nebo cévní mozková příhoda [14].

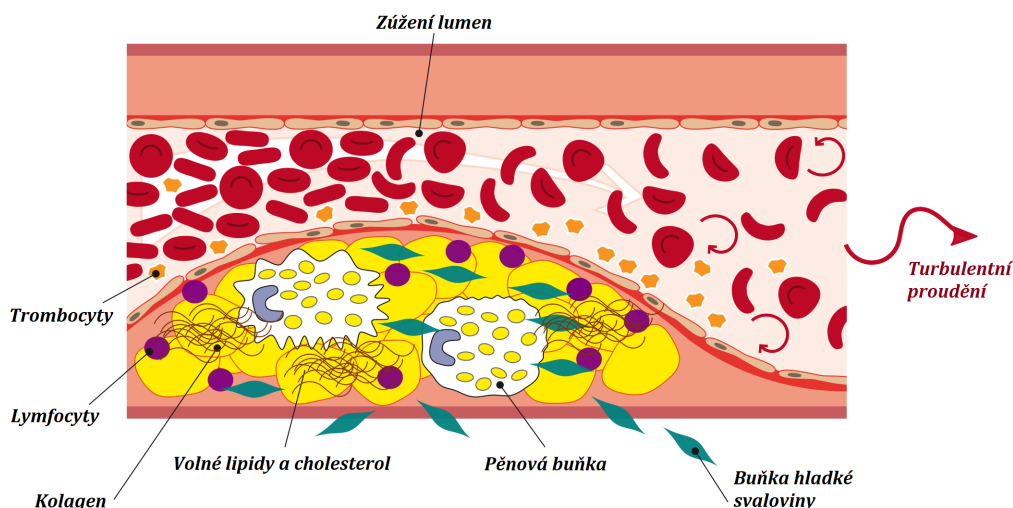
#### 3.3.1. Vznik a průběh aterosklerózy

Na povrchu intimy tepny je tenká vrstva endotelových buněk, které tvoří bariéru mezi krví a umožňují přestup složek krevní plasmy do cévní stěny [14]. Poškození této endotelové výstelky je jeden z klíčových faktorů pro vznik aterosklerózy.

Buňky hladkého svalstva ve stěnách cév potřebují k obměně struktury cholesterol [15]. Hlavním zdrojem této látky jsou lipoproteiny s nízkou hustotou (*Low Density Lipoproteins* – *LDL*), které prostupují do stěny z krve a jsou odváděny systémem *vasa vasorum*. Pokud

### 3.3. ATEROSKLERÓZA

je koncentrace LDL částic v arteriální stěně příliš vysoká, jejich nadbytek je odstraňován monocyty (bílé krvinky). Dojde-li však k poškození endotelové vrstvy, monocyty se zachytávají na jejím povrchu a prostupují dále do tepenné stěny, kde pohlcují LDL. Při vysoké koncentraci lipoproteinů však dochází k akumulaci těchto monocytů v mezibuněčných prostorech hladké svaloviny cévní stěny, které už nemohou být vyloučeny a mění se v tzv. **pěnovou buňku**. Pěnové buňky jsou značně nestabilní a pokud nemají možnost odcestovat z tepenné stěny, dochází k jejich rozpadu. Tyto na tuk bohaté zbytky pěnových buněk pak tvoří základ ateromu, který roste nejprve směrem k adventicii, až je dosaženo kritického bodu, po kterém léze expanduje směrem do lumen. [13].



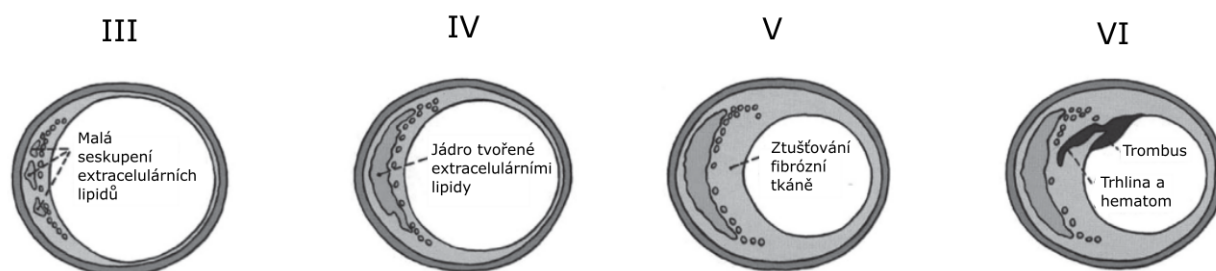
Obrázek 3.7: Pokročilá léze ateromu. Převzato a upraveno z [16].

Současně také dochází k migraci buněk hladkého svalstva, které mají reparační účinek, z medie blíž lumen [15][17]. Vytváří totiž kolagen, který značně zpevňuje strukturu ateromu. Lipidové jádro ateromu (*Lipid Core - LC*) je pak pokryto fibrózním krytem (*Fibrous Cap - FC*), který je tvořen zejména hladkými svalovými buňkami a kolagenem. V pozdějším průběhu nemoci dochází k odumírání buněk, které plní LC a to se pak stává nestabilní [17]. V pokročilých stádiích také dochází ke kalcifikaci lipidových buněk nebo pojivových tkání. Míra kalcifikace může být tedy považována za jeden z faktorů popisující míru vážnosti onemocnění. Častým projevem pokročilé léze je *angiogeneze* (proces tvorby nových kapilár). Tento proces je často provázen zánětem a zvyšuje tak riziko ruptury plátu. Rupturou pak rozumíme porušení fibrózního krytu, které vede k vystavení lipidového jádra tekoucí krvi, což ve většině případů způsobuje trombózu, která vede k ischemii (nedostatečný přísun kyslíku do tkáně). Aterom v pokročilém stádiu je znázorněn na obrázku 3.7.

#### Klasifikace aterosklerotického plátu

Z hlediska histologického složení lze dle [18] rozdělit aterosklerotické pláty do 8 skupin. Toto dělení umožňuje kvantifikovat míru onemocnění, nicméně velikost plátu ještě nemusí nutně korelovat s rizikem jeho ruptury. Klasifikace je podrobněji popsána v tabulce 3.1 a vybrané typy graficky znázorněny na obrázku 3.8.





Obrázek 3.8: Grafické znázornění aterosklerotického plátu typu III - VI dle [18]. Převzato a upraveno z [19].

| Typ plátu | Charakteristika složení plátu              | BHS      | Kolagen  | Tuhost   | Homogenita | Anizotropie |
|-----------|--|----------|----------|----------|------------|-------------|
| I         | Izolované pěnové buňky                     | X        | X        | X        | X          | X           |
| II        | Tvorba více vrstev pěnových buněk          | X        | X        | X        | X          | X           |
| III       | Ukládání a izolace extracelulárních lipidů | -        | -        | -        | -/+        | -           |
| IV        | Tvorba lipidového jádra                    | -/+      | -/+      | -        | -          | -/+         |
| V         | Tvorba fibrózní tkáně                      | +        | +        | -/+      | -          | +           |
| VI        | Povrchové defekty, hematomy, trombóza      | -/+ až + | -/+ až + | - až -/+ | -          | -/+ až +    |
| VII       | Lipidové jádro je kalcifikované            | -/+      | -/+      | +        | -          | -/+         |
| VIII      | Intima zcela nahrazena fibrózní tkání      | -/+      | +        | +        | -/+        | -/+         |

Tabulka 3.1: Klasifikace úrovně aterosklerotického plátu [18]. Doplněno o informace o složení a vlastnostech jednotlivých typů [19]. Vysvětlení použitých zkratk je následující: BHS - Buňky hladké svaloviny, „X” plát není dostatečně rozvinutý, informace chybí, „-” absence nebo malé množství, „+” přítomnost či velké množství, „-/+” střední, přechodné množství.

Kromě rozdělení podle histologického složení se v literatuře často objevuje dělení na základě vyšetření ultrasonografií podle odrazu ultrazvuku [20]. Pláty jsou klasifikovány jako *echolucentní* (ultrazvuk jimi prochází) nebo *echogenní*, které se dále dělí na *hyperechogenní* (odráží většinu ultrazvuku) a *hypoechogenní* (absorbují ultrazvuk). V publikacích se pak objevuje dělení na 3 skupiny: *echolucentní*, *echogenní* a *smíšené*, kde jsou echogenní části často označovány jak kalcifikované, či tvrdé [21][22].

### 3.3. ATEROSKLERÓZA

#### 3.3.2. Rizikové faktory

Na vzniku aterosklerózy se podílí mnoho faktorů, z nichž řada je genetických nebo podmíněných jiným onemocněním, ale řada je také ovlivnitelná, přímo způsobená životním stylem [13]. Tyto vlivy se však společně pouze nesčítají, ale reagují spolu tak, že při vhodné kombinaci dvou vlivů se může riziko až několikanásobně zvětšit. Kvůli rozdílům v hemodynamice existují také preferovaná místa vzniku aterosklerózy v cévním řečišti. Endotelové buňky v místech s laminárním prouděním mají tvar elipsoidu a jsou uspořádány ve směru proudění, zatímco v místech zakřivení nebo bifurkace tepen, kde dochází k turbulentnímu proudění, jsou buňky neuspořádané a mají nepravidelný tvar. Zároveň se také s vyšším krevním tlakem zvyšuje napjatost uvnitř tepny, která přispívá k rychlejšímu narušování endotelu. Takto ovlivněná místa jsou pak mnohem náchylnější ke vstupování monocytů a lipoproteinů do cévní stěny a tudíž i k počátku formace aterosklerotického plátu. Mezi nejdůležitější rizikové faktory patří:

- **Zvýšená koncentrace LDL:** Zvýšená koncentrace LDL v krvi a jejich snižující se velikost vede k většímu průniku těchto částic do cévní stěny [15]. Vyšší podíl LDL v krvi je pak způsoben vysokým příívodem tuku a cholesterolu v dietě, nižším příívmem vlákniny a sníženou fyzickou aktivitou.
- **Snížený obsah HDL:** Lipoproteiny s vysokou hustotou (*High Density Lipoproteins* - *HDL*) přímo zajišťují odvod přebytečného LDL z krevního řečiště až do jater, odkud pak může být vyloučen stolicí. Snížení jejich koncentrace je zapříčiněno zejména kouřením, konzumací alkoholu či obezitou, naopak ke zvýšení jejich podílu v krvi vede například častá fyzická aktivita.
- **Hypertenze:** Zvýšený krevní tlak přispívá k rychlejšímu narušování vrstvy endotelu, které vede ke zrychlení usazování monocytů a LDL ve stěně tepny. Klinické testy ukázaly, že snížení krevního tlaku má prospěšné účinky zejména při prevenci cévní mozkové příhody [13].
- **Metabolický syndrom:** Pod pojmem metabolický syndrom se často označuje nákupení rizikových faktorů, mezi něž patří obezita, zvýšená hladina glukosy v krvi (diabetes), hypertenze a lipidové abnormality [23]. Všechny vyjmenované faktory pak mají přímý vliv na vznik aterosklerózy, většinou prostřednictvím zvýšení počtu LDL a snížení HDL [15]. Zejména pak obezita ve střední části těla společně s nahromaděným viscerálním tukem má nejvýraznější negativní vliv na rozvoj předčasné aterosklerózy [24]. Při obezitě viscerálního typu lze pozorovat změny v produkci proteinů tvořených tukovými buňkami (tzv. *adipocytokiny*). Dochází ke zvýšené sekreci proteinů prozánětlivých, které zhoršují endotelovou dysfunkci, podílejí se na vzniku hypertenze a působí změny hemokoagulace.
- **Kouření:** Kouření má na vznik aterosklerózy zásadní vliv, protože inhalované plyny přímo narušují vrstvu epitelu [15]. Mimo degradace endotelu také ovlivňují krevní lipidy, kdy dochází ke snížení koncentrace prospěšných HDL [14]. Kouření také zhoršuje reologické vlastnosti krve a má protrombotické účinky [25].
- **Dieta a fyzická inaktivita:** Nedostatečná fyzická aktivita společně s nekvalitní dietou bohatou na tuky přispívá k rozvoji ostatních rizikových faktorů jako je na-

příklad obezita, hypertenze či vysoký podíl LDL v krvi. Naopak dostatečný příjem vlákniny má prospěšné účinky, díky schopnosti vázat volný cholesterol v krvi.

- **Věk:** V neposlední řadě je vznik aterosklerózy podmíněn věkem - s vyšším věkem roste riziko vzniku aterosklerotické léze.

#### 3.3.3. Následky

Při rozvinutém onemocnění dochází k degradaci cévní stěny, což vede ke změně mechanických vlastností tepny [25]. Větší riziko však představuje zúžení lumen, které má za následek nedostatečné prokrvení a s ním spojený přívod kyslíku (*ischemie*) do tkání. Krajní riziko pak představuje ruptura plátu, kdy může dojít k trombóze a plnému uzavření tepny.

Nejnebezpečnější jsou v tomto ohledu tepny zásobující srdce a mozek. V případě srdce se jedná o koronární tepny, které jsou nemocí často postiženy. Ateroskleróza těchto tepen se pak projevuje *ischemickou chorobou srdeční*, která v akutních případech může vést až k infarktu myokardu.

V případě tepen zásobujících mozek bývají často zasaženy *společné karotidy*, které jsou hlavními zásobiteli mozku, proto je jejich poškození kritické. Ateroskleróza těchto tepen vede k **ischemické chorobě mozkové**. Prvními indikátory bývají psychické příznaky jako podrážděnost, zapomnětlivost či neschopnost se soustředit. K vážnějším příznakům patří příznaky neurologické, jako částečná ztráta zraku, bolesti při žvýkání nebo částečné ochrnutí obličeje. Nejzávažnějším rizikem je však ruptura plátu a následný únik obsahu lipidového jádra, které má za následek zablokování přísunu krve do příslušné části mozku a dochází k **ischemické cévní mozkové příhodě**.

#### 3.3.4. Endarterektomie

Endarterektomie je nejčastější chirurgický přístup k léčbě aterosklerózy při onemocnění společné karotidy [5]. Provádí se podélným rozříznutím karotidy, ze které se poté pomocí speciálních nástrojů tzv. *raspatorií* odebírá aterosklerotický plát. Oddělování probíhá podél vrstev medie, které se většinou spontánně oddělí na část zasaženou aterosklerózou a na část zdravou. Po odejmutí vnitřních vrstev s ateromem je karotida uzavřena a zákrok je hotov.

#### Komplikace

Při operaci může dojít k několika typům komplikací. Nejrychleji projevující se je pooperační krvácení. Jeho důsledkem je pak vytvoření hematomu v okolí karotidy, který utlačuje sousední struktury včetně například hrtanu. Při velmi vážných komplikacích spojených s intubací může dojít až k dysfonii (ztráta hlasu).

K dalším rizikům patří embolizace, tedy utvoření krevní staženiny. Tato komplikace je spojena zejména s nedokonalým odstraněním aterosklerotického plátu, kdy přechod není hladký, ale po odnětí ateromu zůstane kus „vlající“ medie. K riziku embolizace také přispívá nesprávně provedená sutura, kdy dojde k výraznému zúžení průsvitu tepny.

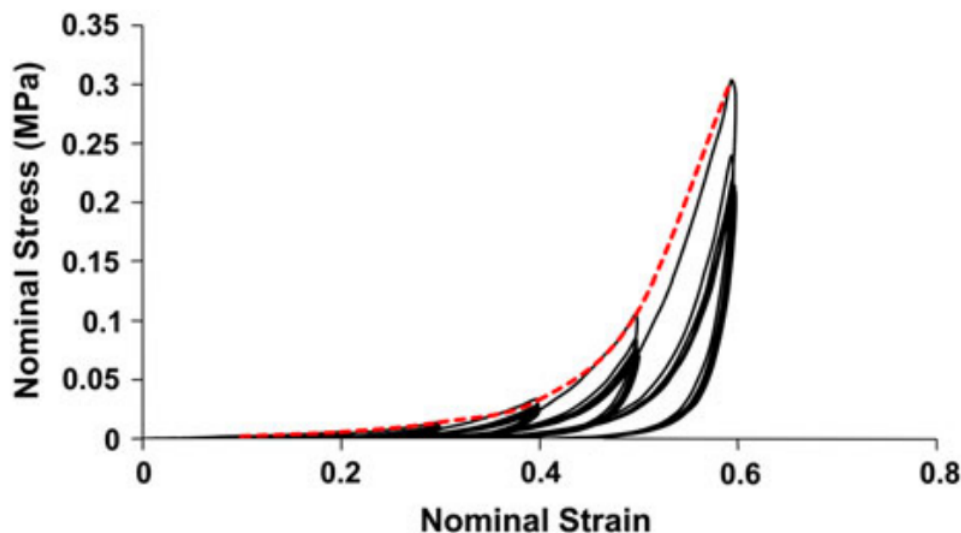
V neposlední řadě dochází k tzv. *hypoperfuzi* částí centrálního nervového systému. Jedná se o snížené prokrvení těchto tkání dané vyřazením karotidy z cirkulace. Důsledkem je pak přechodné zhoršení neurologického stavu.

## 4. Rešeršní část

### 4.1. Tlakové zkoušky

Mechanické zkoušky aterosklerotických tepen byly započaty již v roce 1991 [26]. Cílem bylo získat podrobnější představu o distribuci napětí uvnitř ateromu, které vedou k ruptuře. *Lee et al.* studovali vliv složení a tuhosti fibrózního krytu (FC) při změnách frekvence zatěžování. Vzorky byly odebrány z kadaverů z abdominální aorty kvůli velikosti, vybrány byly pouze vzorky bez trombózy a FC byl oddělen od medie a adventicie. Zkoušky byly prováděny pomocí spektrometru *Dynastat*, kdy byl vzorek uložený ve fyziologickém roztoku (FR) nejprve zatížen staticky tlakem 9.3 kPa po 30 minut, po odeznění creepu pokračovalo zatěžování dynamické s konstantní amplitudou (0.5 kPa) a proměnnou frekvencí. Výsledkem jejich měření byl fakt, že tuhost plátu roste s mírou kalcifikací a s rychlostí zatěžování.

Další studie [21] již využívá vzorky karotid získané z endarterektomie testované do 2 hodin po operaci. Vzorky o průměru 4 mm byly umístěny mezi 2 desky a bylo aplikováno předpětí 0.01 N tak, aby došlo ke kontaktu horní desky se vzorkem. Takto také byla vyhodnocena tloušťka vzorku. Následovalo předcyklování 10 cyklů do deformace 10 %. Poté byla provedena samotná **statická tlaková zkouška** do 60 % přetvoření. Z výsledků vyšla najevo silná variabilita i mezi vzorky z jednoho pacienta. Studie také nabízí dělení vzorků z hlediska histologického za použití ultrazvuku na kalcifikované, echolucetní a smíšené. Porovnávají jsou pak střední křivky těchto skupin, přičemž kalcifikovaná vykazuje až 2x tužší odezvu než skupina echolucetní.



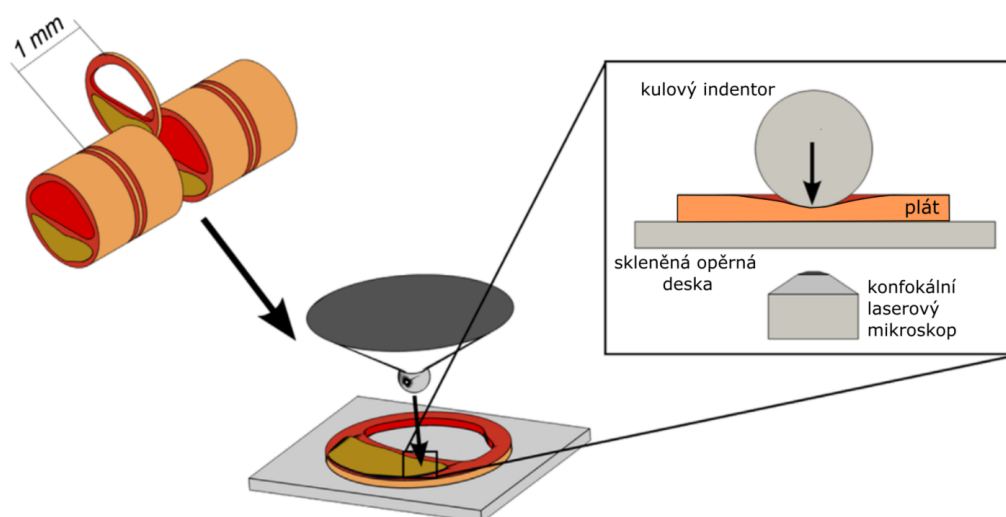
Obrázek 4.1: Typická odezva aterosklerotické karotidy na cyklické tlakové zatěžování. Červená křivka na obrázku je spojnicí maximálních napětí dosažených při prvním zatížení na dané hodnotě přetvoření - *Cyklická zatěžovací obálka*. U gum bylo dokázáno, že tato křivka odpovídá monotónnímu zatěžování. Převzato z [27].

*Maher et al.* navazují zkoumáním inelastického chování karotid při **cyklických tlakových zkouškách** [27]. Vzorky byly, jako v předchozím případě, uchovávány v 0.9% solném

roztoku (fyziologický roztok). Cyklické zatěžování probíhalo v 5 cyklech v rozpětí 10% - 50% komprese po desetiprocentním přírůstku. V předběžných studiích byl zkoumán vliv relaxace materiálu během jednotlivých úrovní zatížení na prasečí arteriální tkáni. Nebyla však prokázána významná změna mezi testováním s časovou prodlevou a provedením všech 5 zatěžovacích úrovní přímo za sebou. Výsledky z cyklických zkoušek jsou zobrazeny na obrázku 4.1. Měření poukázalo na významné změkčení, ke kterému dojde po prvním cyklu na dané úrovni zatížení, přičemž další cykly už se od sebe příliš neliší. Nutnost předcyklování je potvrzena také v jiných publikacích [28]. Pozorována byla také významná hystereze.

#### 4.1.1. Mikroindentace

První skupina zabývající se mikroindentací aterosklerotických karotid jsou *Chai et al.* [29] [30]. Podstatou zkoušky je vtlačování kulového indentoru do vzorku, přičemž je zaznamenávána síla a hloubka vtlačení. Spodní část vzorku je snímána konfokálním laserovým mikroskopem, který umožňuje zobrazení kolagenních struktur během zkoušky (obrázek 4.2). Tato metoda testování měkkých tkání byla vyvinuta a podrobněji popsána v [31]. Vzorky byly získány z endarterektomie a zmrazeny na  $-80^{\circ}\text{C}$  [29]. Později byly zahřáty na  $-20^{\circ}\text{C}$  a nařezány na 200  $\mu\text{m}$  tenké plátky s rozstupem 1 mm v axiálním směru. Před zkouškou se vzorky nechaly temperovat na pokojovou teplotu a byly obarveny pro lepší vizualizaci kolagenních struktur. Indentace byla v každé lokaci provedena 3x, přičemž první zkouška byla považována za předcyklování [31], ostatní měření byla průměrována [29]. Materiálové vlastnosti nemohou být odvozeny přímo z dat získaných ze zkoušky kvůli tvaru indentoru a proměnné tloušťce vzorku, k vyhodnocení je nutné použít inverzní MKP [30]. V případě [29] byl materiál modelován jako izotropní, protože nebyly nalezeny výrazné rozdíly v axiálním a podélném směru. Vzhledem k nedostatku dat v podélném směru nabízí [30] použití modelu anizotropního, který je použitelný díky vizualizaci kolagenních vláken.



Obrázek 4.2: Schéma přípravy a testování vzorku metodou mikroindentace. Převzato a upraveno z [30].

Další skupina zabývající se mikroindentací je *Barrett et al.* [32]. Realizace testu je obdobná, jako v předchozím případě, je zde však několik odlišností. Vzorky byly testovány

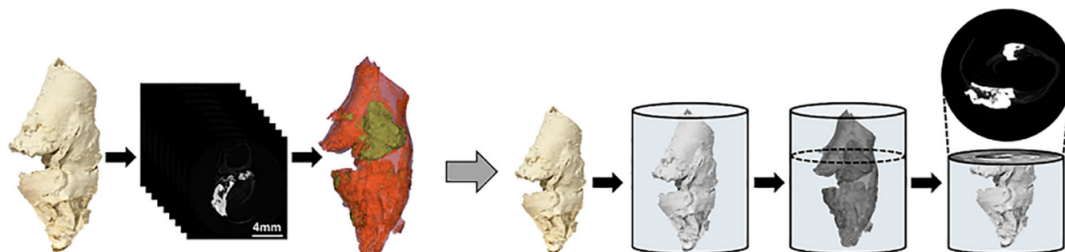
#### 4.1. TLAKOVÉ ZKOUŠKY

ihned po operaci (do 3 hodin), tloušťka vzorku se pohybovala v rozmezí 0.25 - 0.75 mm a nebyly snímány kolagenní struktury. K získání materiálových vlastností byla opět využita inverzní MKP, materiál byl považován za izotropní - použitý model je jednoparametrický Ogdenův model. I přes rozdílnou realizaci testů je získaný Youngův modul pružnosti v tlaku obdobný pro obě studie [30]. Metoda mikroindentace slouží především pro zjišťování **lokálních** materiálových vlastností malých vzorků.

##### 4.1.2. Nanoindentace

*Ebenstein et al.* zdůrazňují důležitost testování jednotlivých komponent heterogenní aterosklerotické tkáně jako jsou krevní sraženiny, částečně kalcifikované fibrózní tkáně či osamělé kalcifikace [33]. K tomuto účelu je využita metoda nanoindentace, která byla v minulosti úspěšně použita pro zkoumání vlastností mineralizovaných struktur jako například kostní nebo zubní tkáně. Jako indenter byl použit konosférický diamantový hrot s poloměrem zaoblení 100  $\mu\text{m}$ , protože k testování měkkých tkání je vhodnější tupý hrot. K testování byly použity vzorky karotid získané ze standardní endarterektomie, z nichž část byla zamrazena na  $-20^{\circ}\text{C}$  a část testována neprodleně po operaci (do 24 hodin). Před měřením byly všechny vzorky zahřáty ve fyziologickém roztoku na  $25^{\circ}\text{C}$ . Z každého vzorku bylo na základě vizuálního posouzení odseparováno několik částí: krevní sraženiny (hematom), fibrózní tkáň, částečně kalcifikovaná fibrózní tkáň a osamělé kalcifikace. Jednotlivé části pak byly připevněny na kovové desky a obklopeny hydratační pěnou napuštěnou solným roztokem, aby nedocházelo k vysychání tkáně během zkoušky. Zatěžování probíhalo ve třech 10 s krocích: zatížení, výdrž na konstantní hodnotě a odlehčení. Hodnoty modulu pružnosti pak byly získány z odlehčovacích křivek. Po měření byly vzorky fixovány ve formaldehydu, a podrobeny infračervené spektroskopii s Fourierovou transformací (FTIR) pro přesnější identifikaci jednotlivých komponent. Tato metoda je založená na kvantifikaci pohlcení infračervené radiace specifickými chemickými sloučeninami.

Další skupinou zabývající se nanoindentací byli *Cahalane et al.* [34]. Testování předcházelo snímkování vzorků pomocí  $\mu\text{CT}$ , na jehož základě byla tkáň rozdělena do 3 skupin podle hustoty se zaměřením především na kalcifikace. Vzorky byly poté zality do válečkových forem epoxidovou pryskyřicí a následně příčně nasekány a vyleštěny do vzorků pro nanoindentaci. Postup přípravy vzorku je zobrazen na obrázku 4.3. Samotný proces nanoindentace byl uskutečněn obdobně jako v předchozím případě včetně lichoběžníkového zatěžovacího cyklu.

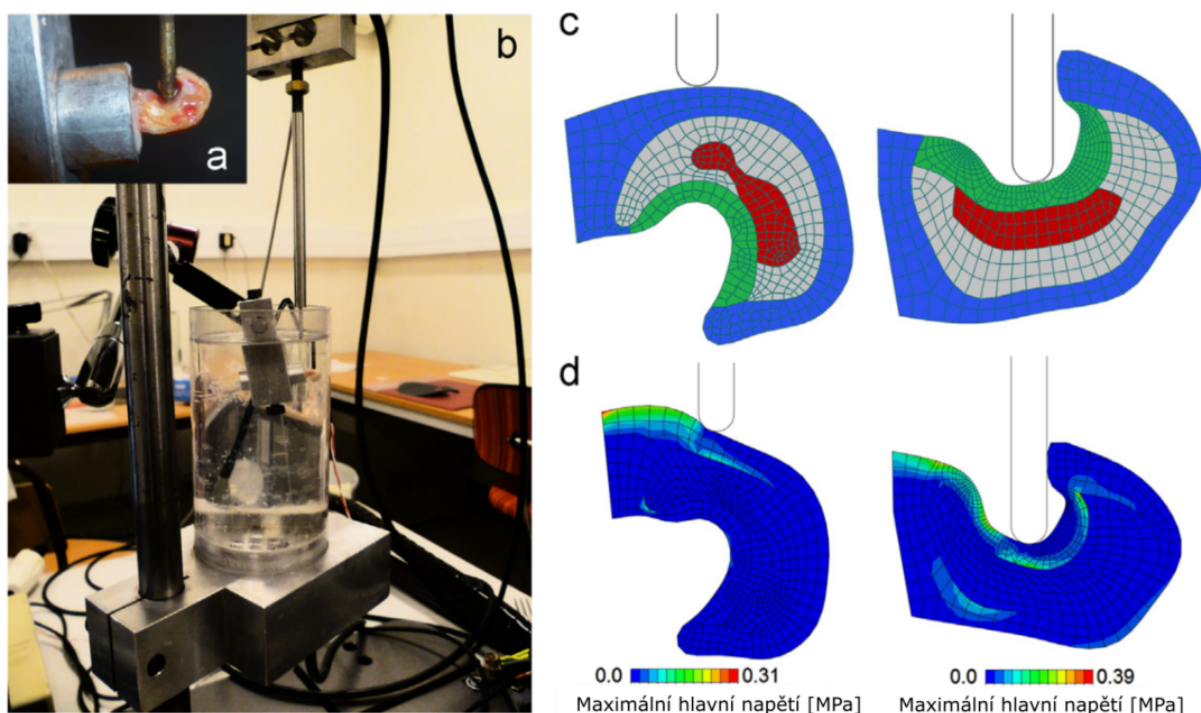


Obrázek 4.3: Schéma snímkování a přípravy vzorku pro nanoindentaci. Postupuje se od snímkování  $\mu\text{CT}$ , přes rekonstrukci 3D modelu s ohraničenými kalcifikacemi (zelená barva), až po zalití vzorku do epoxidové pryskyřice a nařezání vzorků pro samotnou zkoušku. Převzato z [34].



### 4.1.3. Dynamická indentační zkouška

S novým konceptem mechanických zkoušek přišli *Heiland et al.* [35]. Princip zkoušky spočívá v nařezání asi 3 - 6 mm širokých vzorků z karotidy, přičemž jeden konec vzorku je přilepen na vertikální desku a ponořen do FR o teplotě 37°C. Poté jsou vzorky cyklicky zatěžovány indentorem pohybujícím se paralelně s deskou a vyvolávajícím tak převážně ohyb vzorku. Po předcyklování rychlostí 0,1 mm·s<sup>-1</sup> je provedena tlaková zkouška do 40% tloušťky vzorku o rychlostech 0.01, 0.1 a 0.5 mm·s<sup>-1</sup>. Každý vzorek je testován dvakrát a to s indentorem tlačícím do FC, poté dojde k otočení indentoru o 180° tak, aby byla zatěžována vnější strana tepny. Postup zkoušky je zobrazen na obrázku 4.4. Vzorky získané z endarterektomie byly ponořeny do FR a testovány během několika hodin. Výsledné mechanické vlastnosti jsou pak získány inverzní MKP jako v předchozích případech.



Obrázek 4.4: (a) Vzorek přilepený k desce. (b) Přípravený experiment se vzorkem ponořeným do solného roztoku zahřátého na 37°C. (c) MKP model s ukázkou zatížení vnějšího povrchu (vlevo) a FC (vpravo). Zelená část na obrázku odpovídá FC, červená trombu, šedá lipidu a modrá tepenné stěně. (d) Maximální hlavní napětí (Cauchy). Převzato a upraveno z [35].

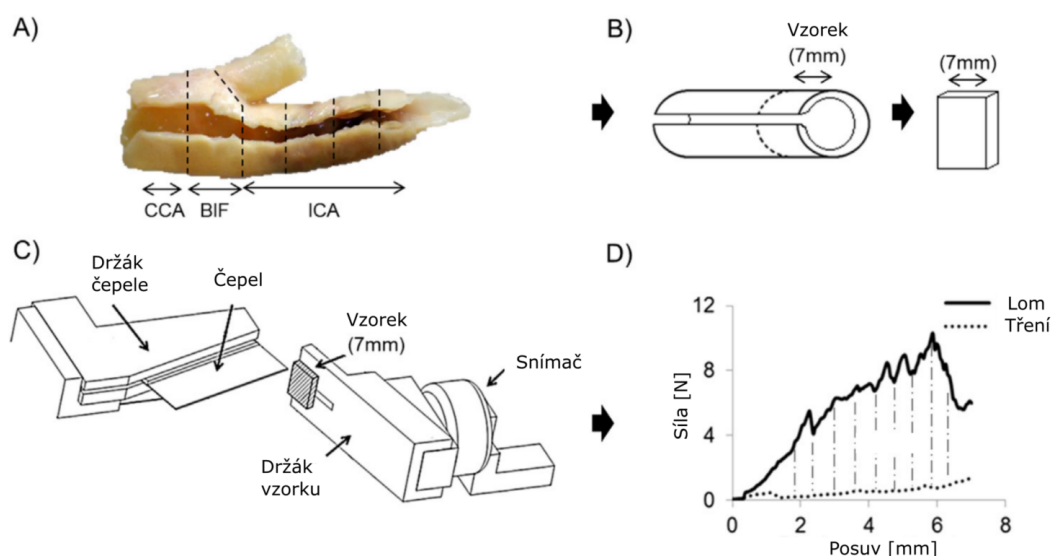
## 4.2. Zkoušky houževnatosti

Další nový koncept mechanických zkoušek vynalezla skupina *Barrett et al.* [36]. Tato studie se zabývá měřením houževnatosti aterosklerotické tkáně, která je definována jako energie potřebná k šíření kontrolovaného řezu touto tkání. Přítomnost, velikost a struktura kalcifikací má pak významný vliv na hodnotu houževnatosti.

Vzorky získané ze standardní endarterektomie byly rozděleny na 3 základní oblasti: oblast společné karotidy (CCA), oblast bifurkace (BIF) a oblast vnitřní karotidy (ICA). Z těchto

### 4.3. CYKLICKÉ ZKOUŠKY NAFUKOVÁNÍM S AXIÁLNÍM PŘEDPĚTÍM

částí byly vytvořeny 7 mm vzorky, před zkouškou temperované ve fyziologickém roztoku zahřátém na 37°C. Zařízení na bázi pohybujícího se nože, které bylo použité při zkouškách je zobrazeno na obrázku 4.5. Ostří je umístěno pod úhlem 16° tak, aby byla minimalizována počáteční indentace. Čepel je ošetřena lubrikantem k omezení tření a pohybuje se konstantní rychlostí 0.5 mm/s, přičemž je zaznamenána síla a posuv čepel. Výsledná houževnatost je počítána jako rozdíl práce potřebné k řezání a tření, podělený dvojnásobkem nově vzniklého průřezu. Po mechanických zkouškách byla využita infračervená spektroskopie s Fourierovou transformací pro zjištění složení jednotlivých vzorků jakou jsou lipidy, kalcifikace a kolagen. Řezné plochy byly nadále zkoumány pomocí rastrovacího elektronového mikroskopu (SEM).



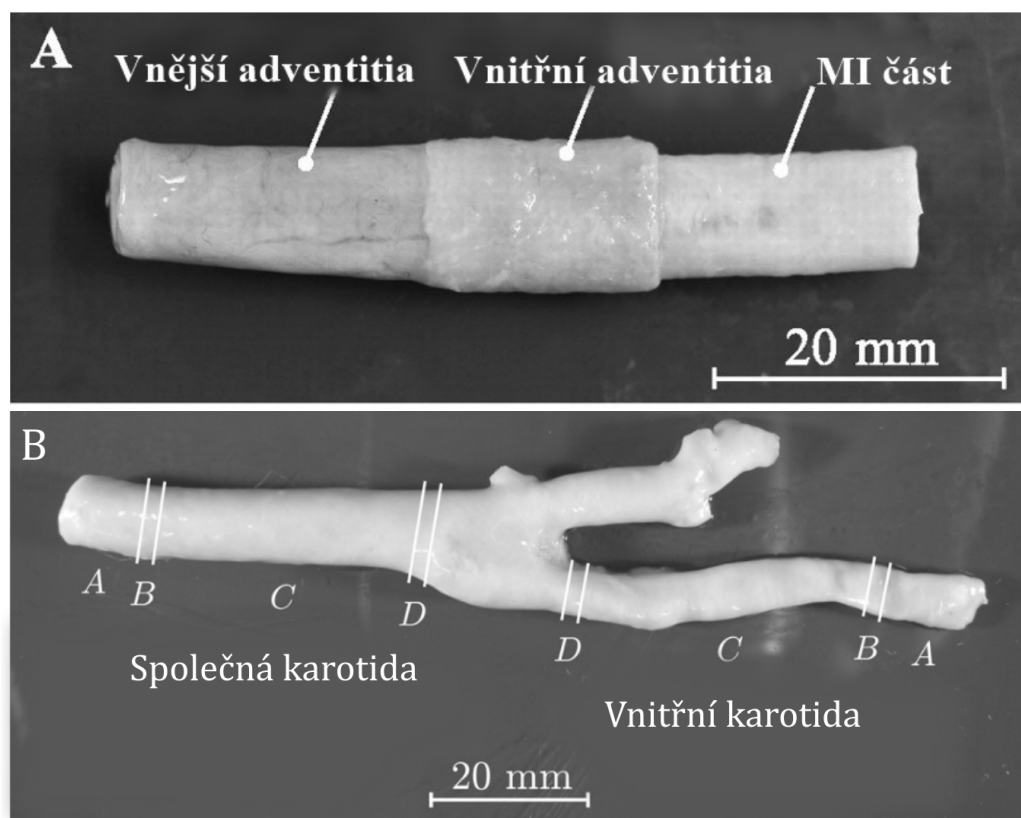
Obrázek 4.5: (A) Rozdělení karotidy na jednotlivé segmenty, (B) způsob odběru testovacího vzorku, (C) zkušební testovací souprava s čepelí, (D) závislost síly na posuvu získaná během testu. Převzato a upraveno z [36].

### 4.3. Cyklické zkoušky nafukováním s axiálním předpětím

První nalezená publikace zabývající se cyklickými zkouškami nafukováním s axiálním předpětím se datuje již roku 1997 [37]. Tepna byla v testovacím zařízení ponořena do fyziologického roztoku ohřátého na 37°C a axiálně předepjata a udržována na délce odpovídající délce *in situ*. Následovalo zatěžování tlaky od 0 do 200 mm Hg (26.6 kPa) s krokem 20 mm Hg (2.66 kPa) a výdrží 1 minutu na každé hladině tlaku. Testované vzorky však pochází z pitvy od dárců v rozmezí 21 - 35 let, což znamená téměř nulový výskyt aterosklerózy. Na tuto studii navazuje skupina *Sommer et al.*, která se zaměřuje na mechanické vlastnosti společné karotidy a vnitřní karotidy a jejich jednotlivých vrstev [38]. Věkový průměr dárců je zde podstatně vyšší a odpovídající tak rizikové skupině, nutno však podotknout, že vzorky byly opět získány z autopsie a vzorky s hmatatelným ztvrdnutím stěny či s viditelnými známkami počínající aterosklerózy byly vyřazeny. Následně byly zmrazeny na -80°C a těsně před testováním zahřáty na teplotu 37°C. Vzorky délky přibližně 50 mm byly vyříznuty jak ze společné, tak z vnitřní karotidy. Pro měření



axiální deformace byly do prostřední části vzorku nalepeny 2 černé proužky, rovnoběžně, přibližně 5 mm od sebe, kolmo k ose cévy. Přes speciální spoje byly takto připravené vzorky připojeny k testovacímu zařízení. Celá stěna byla zatěžována fyziologickým tlakem (transmurální tlak 33.3 kPa) pro různé hodnoty axiálního předpětí (protažení od 1.0 do 1.3 po přírůstcích 0.05). Před zkouškou byly vzorky předcyklovány jak axiálně, tak obvodově pěti cykly v plném rozmezí daného předpětí či tlaku. Poté následovala samotná zkouška, kdy byl zaznamenáván transmurální tlak, axiální síla, vnější rozměr a vzdálenost černých axiálních proužků. Po provedení testu byla odseparována adventicie od zbytku tepny, tedy medie a intimy. Separace probíhala shrnutím adventicie „jako roláku“, přičemž vrstvy byly odlišeny podle barvy a textury. Tato technika je zobrazena na obrázku 4.6. Podle autorů je takovéto oddělení atraumatické. Po oddělení byly zkoušky provedeny znovu stejným způsobem pro odseparované vrstvy. Pro adventicii bylo provedeno navíc měření mimo fyziologické podmínky s transmurálním tlakem pohybujícím se až do 100 kPa. Předběžné testy ukázaly, že kompozit medie-intimy praská již při transmurálních tlacích okolo 60 kPa, proto bylo měření prováděno pouze do 20 kPa.



Obrázek 4.6: (A) Způsob separace adventicie od medie a intimy, (B) společná a vnitřní karotida. Segmenty označené "C" jsou použity pro testování. Převzato a upraveno z [38].

## 4.4. Tahové zkoušky

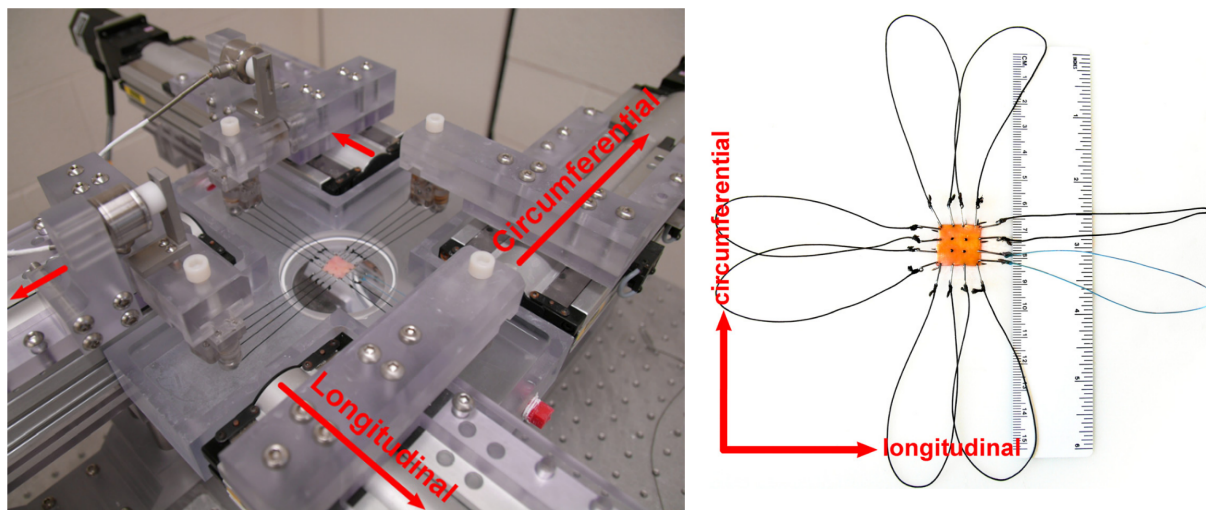
### 4.4.1. Dvouosé tahové zkoušky

Studii, které by se zabývaly dvouosými zkouškami lidských karotid, je v literatuře velmi omezené množství. Ve všech případech se však jednalo o karotidy získané z autopsie bez

#### 4.4. TAHOVÉ ZKOUŠKY

patologie nebo pouze s počátečním stupněm aterosklerotických změn [39][40][41]. V případě skupiny *Kural et al.* byly vzorky zmrazeny do 24 hodin po vyříznutí na  $-80^{\circ}\text{C}$  za použití kryoprezervačního činidla [39]. Rozmrazení probíhalo v několika částech: nejprve byly vzorky ponechány 30 minut při pokojové teplotě, poté byly vloženy do solného roztoku zahřátého na  $37^{\circ}\text{C}$  až do úplného rozmrazení a v poslední fázi bylo vymyto kryoprezervační činidlo. Měření tloušťky probíhalo na několika místech vzorku a pro výpočty byla uvažována střední hodnota. Z tepen byly vyříznuty čtvercové vzorky o délce hrany přibližně 10 mm, na něž byly umístěny čtyři grafitové částice pro měření deformace. Takto připravené vzorky byly upnuty pomocí dvojitých upínacích háčků a nylonových vláken do testovacího zařízení a ponořeny do fyziologického roztoku a předpjaty silou 0.05 N. Provedeno bylo 5 měření s odlišným poměrem podélného ku obvodovému napětí v kombinacích: 1:1, 0.7:1, 0.5:1, 1:0.7 a 1:0.5. Síly podél os byly měřeny pomocí snímačů točivého momentu a deformace byla vyhodnocována pomocí CCD kamery, která sledovala pohyb grafitových částic.

Zkoušky realizované skupinou *Kamenskyi et al.* probíhaly obdobně s několika odlišnostmi. Vzorky získané z kadaverů byly testovány do 24 hodin bez zmrazení, délka hrany čtvercového vzorku se pohybovala mezi 7 - 15 mm. Během testování byly vzorky upnuty opět pomocí háčků a nylonových vláken a ponořeny do fyziologického roztoku o pokojové teplotě [40] nebo zahřátého na  $37^{\circ}\text{C}$  [41]. Připravený vzorek a testovací zařízení jsou zobrazeny na obrázku 4.7. Před samotnou zkouškou byly vzorky předcyklovány 10 cyklů a poté proběhla samotná dvouosá rovnoměrná tahová zkouška, tedy stejné zatížení v axiálním i podélném směru [40]. Studie [41] zabývající se mimo karotidy i břišní a hrudní aortou a podklíčkovými, ledvinovými a kyčelními tepnami provádí předcyklování 15 cyklů a k rovnoměrnému zatížení přidává i zkoušky se zatížením v poměru 1:1, 1:2, 1:4, 1:10.



Obrázek 4.7: Testovací zařízení s upnutým vzorkem ponořeným do fyziologického roztoku (vlevo), detail vzorku připraveného k testování (vpravo). Směry zatížení jsou na obrázku znázorněny červenými šipkami, *Circumferential* - Obvodový směr, *Longitudinal* - podélný směr. Převzato z [40].

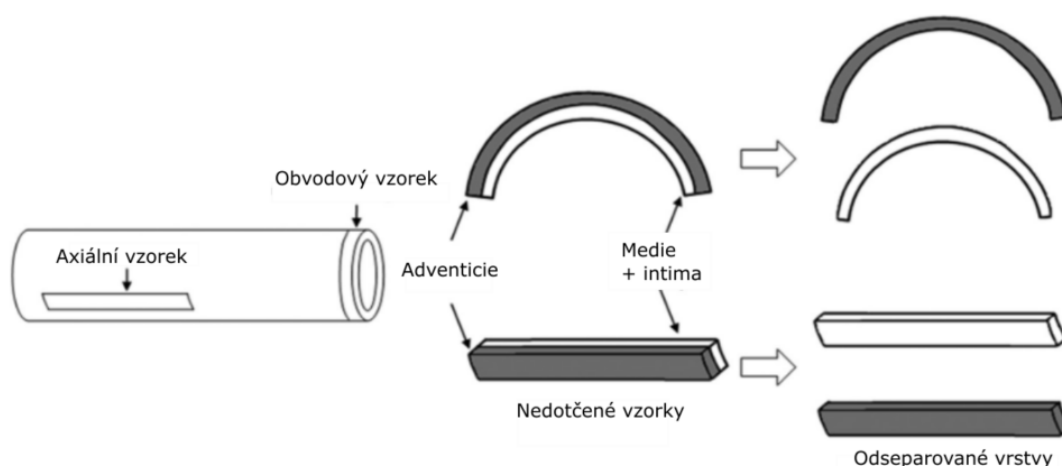
### 4.4.2. Zkoušky jednoosým tahem

Vzhledem k charakteru aterosklerotické tkáně se většina studií věnuje právě jednoosým tahovým zkouškám, a proto je rozsah studií věnující se těmto zkouškám podstatně větší, než v předchozích případech. V podstatě lze jednoosé zkoušky rozdělit do dvou hlavních skupin - **jednoosý tah** a **tah v rovinné deformaci**.

#### Jednoosý tah

Jednoosými zkouškami karotid se zabývalo několik skupin. *Teng et al.* publikovali několik studií věnujících se testování karotid [42][43][44], jedná se však o zpracování stejných dat a podrobnější popis testovacího protokolu je uveden v [43]. Obdobně pak na studii z roku 2009 od stejné skupiny [45] navazuje *Hoffman et al.* pracující se stejnými daty [46]. Pro další popis budou tedy tyto studie uvažovány jako ekvivalentní.

Postup měření vzorků jednoosým tahem je u většiny studií obdobný, objevují se však odlišnosti. Vzorky byly získány buď ze standardní endarterektomie [43][47][21] nebo z autopsie [45][48]. Vzorky získané z kadaverů vykazují většinou pouze mírný průběh aterosklerózy, takto naměřená data tedy nemohou být vypovídající o mechanickém chování plně postižené tkáně. *O'Reilly et al.* odseparovali z aterosklerotických plátů oblasti s kalcifikacemi, které byly poté podrobeny tlakové zkoušce a tahové zkoušky prováděli pouze na částech plátu s lehkou formou aterosklerózy [47]. Ve většině případů jsou vzorky ihned po odebrání zmrazeny na  $-20^{\circ}\text{C}$ , popřípadě kryokonzervovány [43], pouze skupina *Maier et al.* testovala vzorky čerstvé [21]. Ze získaných karotid jsou pak nařezány tenké proužky obdélníkového tvaru v axiálním a obvodovém směru o šířce pohybující se mezi 4.2 - 1 mm. Tento postup je zobrazen na obrázku 4.8. V případě [21] a [48] byly vyřezány vzorky se zužujícím se krčkem, v literatuře často označované jako vzorky tvaru „psí kosti“ nebo tvaru „I“. *Teng et al.* se omezili na testování vzorků pouze v obvodovém směru, ale vzorky oddělili na více vrstev, které byly testovány samostatně - *medie*, *FC*, *lipidy* a *trombotická a prokrvácená tkáň* [43]. Takto připravené vzorky byly upnuty do jednoosého tahového stroje převážně pomocí svorek, v některých případech byl použit brusný papír [45][47] či drátěné pletivo [48], aby nedocházelo k prokluzu vzorku mezi svorkami.



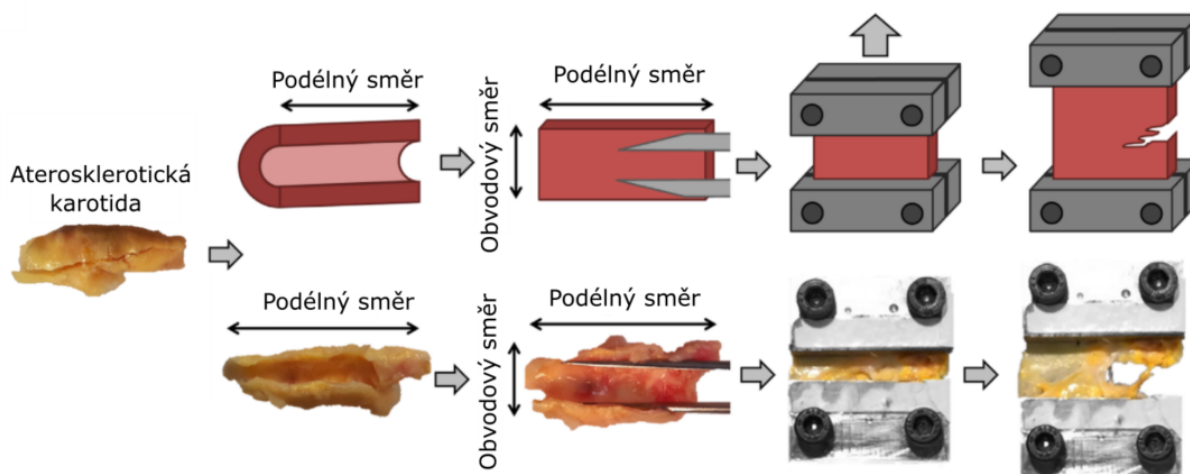
Obrázek 4.8: Vyřezávání obvodových a axiálních vzorků z karotidy. Převzato a upraveno z [46].

#### 4.4. TAHOVÉ ZKOUŠKY

Samotná jednoosá zkouška byla řízena deformačním posuvem. Většina studií provádí tzv. kvazistatické zkoušky, kde se rychlost posuvu pohybuje do  $0.1 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$  [43][45][48]. Některé studie však poukazují na fakt, že takto provedené zkoušky neodpovídají reálnému fyziologickému namáhání, proto provádí zkoušení při rychlostech  $1 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$  [21]. S výjimkou dvou případů ([43][21]) byly vzorky předcyklovány několika cykly při kvazistatické rychlosti posuvu. Vzorky jsou většinou ošetřeny fyziologickým roztokem, například formou sprejování, aby nedocházelo k jejich vysychání, pouze 2 studie však nechávají vzorky ponořené do roztoku i během testování [21][48]. Vzorky jsou ve většině případů testovány při pokojové teplotě, pouze jedna studie uvádí zahřátí na fyziologickou teplotu  $37^\circ\text{C}$  [43]. Deformace byla určena buď na základě posuvu svorek [45] nebo trasováním značek nakreslených přímo na vzorek [43][21][48] či jinými optickými metodami.

##### Tah v rovinné deformaci

Druhým typem jednoosých zkoušek jsou tahové zkoušky v rovinné deformaci. K měření jsou použity široké čelisti, vzorek je rozříznut axiálně a uchycen za delší stranu, deformace tedy probíhá ve směru obvodovém. *Lawlor et al.* jako jediní testovali čerstvé vzorky bezprostředně po endarterektomii [49]. Vzorky byly testovány vcelku, na přenosném tahovém jednoosém zařízení, bez předcyklování až do porušení. Aterosklerotické pláty byly rozděleny do 3 skupin podle úrovně kalcifikací pomocí ultrasonografie na *měkké*, *tvrdé* a *smíšené*. Další nalezené studie zkoumají opět karotické pláty získané z endarterektomie, které jsou ale po odebrání zmrazeny [50][22][51]. Skupina *Barrett et al.* prezentuje metodu a testování v [51], na tuto práci navazuje s další publikací, kde jsou ovšem použita stejná experimentální data [52]. Všechny publikace, vyjma skupiny *Lawlor et al.*, pochází od stejné skupiny autorů, nicméně počet získaných vzorků se liší a není tedy jisté, zda se jedná o stejná experimentální data, nebo bylo provedeno více měření.



Obrázek 4.9: Schématické znázornění tahové zkoušky v rovinné deformaci. Převzato a upraveno z [22].

Všechny publikace dodržují poměr šířky ku délce alespoň 4:1, tedy zatěžování v rovinné deformaci, což odpovídá **čistému smyku**. Průběh takovéto zkoušky je zobrazen na obrázku 4.9. Zatímco *Lawlor et al.* rychlost zatěžování neuvádějí, ve všech ostatních případech byl zaveden předpoklad o dynamickém fyziologickém namáhání a zkoušky byly

prováděny vyšší rychlostí deformace. Před testováním byly vzorky předcyklovány rychlostí  $0.1 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$ , při samotné zkoušce pak zatěžovány rychlostí deformace odpovídající 30% vzdálenosti mezi svorkami (délka v obvodovém směru) za sekundu. Tato rychlost zatěžování odpovídá fyziologickým podmínkám typickým pro tlak 16 kPa [22]. Před testováním byly vzorky ohřáty na  $37^\circ\text{C}$ . Složení aterosklerotických plátů bylo po zkoušení zkoumáno pomocí FTIR, v případě [50][51] také pomocí SEM nebo pomocí CT [51]. Srovnáním metodiky a výsledků některých výše uvedených studií se zabývají [19] a [53]. Ve srovnání se objevují nejen publikace zkoumající karotidy, ale také tepny koronární, aorta či tepny kyčelní. Zatímco *Walsh et al.* se zaměřují pouze na data získaná z jednoosých zkoušek [53], *Akyildiz et al.* podávají přehled o různých typech zkoušek [19].

## 5. Konstitutivní modelování

Základní myšlenkou konstitutivních modelů je snaha o matematický popis mechanických vlastností materiálu. Jedná se tedy o vyjádření vztahu mezi tenzorem deformace a tenzorem napětí. V případě měkkých tkání, jakou je i karotická tepna, se většinou jedná o hyperelastické modely popisující velké (větší než 1 %) deformace.

### 5.1. Tenzory napětí a přetvoření pro velké deformace

Cévy vykazují velké elastické deformace, proto je potřeba zavést vztahy pro tenzory napětí a deformace, které budou schopny toto chování popsat. Všechny následující vztahy budou převzaty z [8] a [54]. Označení  $X, Y, Z$  značí souřadnice v nedeformovaném stavu,  $x, y, z$  potom souřadnice v deformovaném stavu.

Tenzory popisující stav deformace v bodě tělesa:

- **Smluvní přetvoření** je často využívané při mechanických zkouškách, protože poměrná deformace je vztažena k původním (nedeformovaným) rozměrům:

$$\varepsilon_{ij} = \frac{1}{2} \left( \frac{\partial u_i}{\partial X_j} + \frac{\partial u_j}{\partial X_i} \right) \quad (5.1)$$

- **Green-Lagrangeův tenzor přetvoření**, u kterého je poměrná deformace opět vztažena k původním rozměrům, avšak už je respektováno i natáčení elementů:

$$E_{ij}^L = \frac{1}{2} \left( \frac{\partial u_i}{\partial X_j} + \frac{\partial u_j}{\partial X_i} + \frac{\partial u_k}{\partial X_j} \frac{\partial u_k}{\partial X_i} \right) \quad (5.2)$$

- **Almansi-Hamelův tenzor přetvoření** je vztažen ke konečné (deformované) geometrii:

$$E_{ij}^A = \frac{1}{2} \left( \frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} - \frac{\partial u_k}{\partial x_j} \frac{\partial u_k}{\partial x_i} \right) \quad (5.3)$$

- **Cauchy (logaritmický) tenzor přetvoření**, u kterého je infinitezimální přírůstek délky vztažen k aktuální délce daného zatěžovacího procesu:

$$E_{ij}^C = \int_{X_i}^{x_i} \frac{dx}{x} = \ln \left( \frac{x_i}{X_i} \right) \quad (5.4)$$

V hlavních souřadnicích lze výše uvedené tenzory zapsat pomocí následujících vztahů:

$$E = \lambda_i - 1 \quad (5.5)$$

$$E_{ij}^L = \frac{1}{2} (\lambda_i^2 - 1) \quad (5.6)$$

$$E_{ij}^A = \frac{1}{2} (1 - \lambda_i^{-2}) \quad (5.7)$$

$$E_{ij}^C = \ln \lambda_i \quad (5.8)$$

kde  $\lambda_i$  je poměrné protažení.



- **Tenzor deformačního gradientu**, jehož složkami jsou poměrná protažení:

$$F = \begin{pmatrix} F_{11} & F_{12} & F_{13} \\ F_{21} & F_{22} & F_{23} \\ F_{31} & F_{32} & F_{33} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\partial x_1}{\partial X_1} & \frac{\partial x_1}{\partial X_2} & \frac{\partial x_1}{\partial X_3} \\ \frac{\partial x_2}{\partial X_1} & \frac{\partial x_2}{\partial X_2} & \frac{\partial x_2}{\partial X_3} \\ \frac{\partial x_3}{\partial X_1} & \frac{\partial x_3}{\partial X_2} & \frac{\partial x_3}{\partial X_3} \end{pmatrix} \quad (5.9)$$

kde poměrné protažení odpovídá vztahu  $\lambda_i = \frac{\partial x_i}{\partial X_j}$ .

- **Cauchy-Green tenzor deformace**, který má v hlavních souřadnicích na hlavní diagonále kvadráty poměrných protažení. Rozlišují se dva typy:

*Pravý:*

$$C_R = F^T \cdot F \quad (5.10)$$

*Levý:*

$$C_L = F \cdot F^T \quad (5.11)$$

V hlavním souřadném systému tedy platí:

$$C_R = C_L = \begin{pmatrix} \lambda_1^2 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2^2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3^2 \end{pmatrix} \quad (5.12)$$

Pro jednoznačné určení deformace a napětí v tělese je nutné zavést k příslušným tenzorům deformace také tenzory napjatosti. Takto vytvořené dvojice tenzorů se často označují jako **energeticky konjugované tenzory** a společně korektně popisují energii napjatosti. Tenzory popisující stav napjatosti v bodě tělesa:

- **Piola-Kirchhoffův tenzor napětí 1. druhu**, často také označovaný jako **smluvní napětí**, je definován jako skutečná elementární síla vztažená na původní (nedeformovanou) geometrii:

$$\tau_i = \frac{dF_i}{dX_j dX_k} \quad (5.13)$$

- **Cauchyho tenzor napětí**, neboli **skutečné napětí**, je definován jako skutečná elementární síla vztažená na skutečnou (deformovanou) geometrii. Tento tenzor napětí je energeticky konjugovaný s Almansi-Hamelovým tenzorem přetvoření:

$$\sigma_i = \frac{dF_i}{dx_j dx_k} \quad (5.14)$$

- **Piola-Kirchhoffův tenzor napětí 2. druhu** vztahuje elementární fiktivní sílu na nedeformovanou geometrii. Fyzikální interpretace tohoto tenzoru není jasná, je však energeticky konjugovaný s Green-Lagrangeovým tenzorem přetvoření a s pravým Cauchy-Greenovým tenzorem deformace:

$$S_i = \frac{dF_{0i}}{dX_j dX_k} \quad (5.15)$$

### 5.1.1. Hyperelasticita

Definice hyperelastického materiálu je dle [8] následující: „*Materiál nazýváme hyperelastickým, pokud existuje elastická potenciální funkce  $W$  (měrná deformační energie), která je skalární funkcí některého z tenzorů přetvoření, resp. deformace a jejíž parciální derivace podle některé složky přetvoření pak určují odpovídající složku napětí.*” To lze vyjádřit následujícím vztahem:

$$S_{ij} = \frac{\partial W}{\partial E_{ij}^L} = 2 \frac{\partial W}{\partial C_{ij}^R} \quad (5.16)$$

kde  $S_{ij}$  jsou složky 2. Piola-Kirchhoffova tenzoru napětí,  $E_{ij}^L$  značí složky Green-Lagrangeova tenzoru přetvoření,  $C_{ij}^R$  jsou složky pravého Cauchy-Greenova tenzoru deformace a  $W$  představuje funkci měrné energie napjatosti.

## 5.2. Přehled konstitutivních modelů pro hyperelastické materiály

Jak bylo popsáno v předchozích kapitolách, chování tepenné stěny je díky vyztužení kolagenními vlákny anizotropní. V případě aterosklerotických tepen však dochází k reorganizaci a tvorbě nových vláken v podobě FC, jejichž struktura a směr nejsou zcela známe. Proto se ve většině publikací pracuje s modely izotropními. V následující sekci budou představeny jednotlivé isotropní konstitutivní modely používané pro modelování aterosklerotických karotid.

### Neo-Hooke

$$W = C_{01} (\bar{I}_1 - 3) + \frac{1}{d} (J - 1)^2 \quad (5.17)$$

kde  $W$  je měrná energie napjatosti,  $C_{01}$  je materiálová konstanta,  $\bar{I}_1$  značí první modifikovaný invariant pravého Cauchy-Green tenzoru deformace,  $J$  je třetí invariant tenzoru deformačního gradientu a  $d$  je parametr stlačitelnosti materiálu daný vztahem  $d = 2/K$ , kde  $K$  je objemový modul pružnosti [8]. Tento nejjednodušší model bývá využíván zejména k popisu nekrotického jádra či fibrózní tkáně [55] [32] nebo při inverzní MKP při tlakových zkouškách [29][19].

### Mooney-Rivlin

Tento model byl poprvé definován v [56] a zavádí měrnou energii napjatosti ve tvaru:

$$W = C_{10}(\bar{I}_1 - 3) + C_{01}(\bar{I}_2 - 3) + C_{11}(\bar{I}_1 - 3)(\bar{I}_2 - 3) + C_{20}(\bar{I}_1 - 3)^2 + C_{02}(\bar{I}_2 - 3)^2 + \frac{1}{d}(J - 1)^2 \quad (5.18)$$

kde  $C$  jsou materiálové konstanty,  $\bar{I}_1$  a  $\bar{I}_2$  představují modifikovaný první a druhý invariant pravého Cauchy-Green tenzoru deformace,  $J$  a  $d$  jsou definovány stejně, jako v případě modelu Neo-Hooke. Výše uvedená rovnice je forma tzv. 5-parametrického Mooney-Rivlin modelu, která byla nalezena jako nejčastěji používaná forma tohoto modelu ať už při zpracování experimentálně naměřených dat [21], tak při výpočtovém modelování[57][58].



## Demiray

Jelikož model Mooney-Rivlin byl vyvinut pro gumové materiály, byly snahy upravit model přímo pro měkké tkáně [59], čímž vznikl model Demiray definovaný následující rovnicí:

$$W = D_1[e^{D_2(\bar{I}_1-3)} - 1] \quad (5.19)$$

kde  $D_1$  a  $D_2$  jsou materiálové konstanty a  $\bar{I}_1$  je první invariant Cauchy-Green tenzoru deformace. Tento model byl nalezen zejména ve studiích zabývajících se MKP simulacemi společných karotid [60][61].

## Modifikovaný Mooney-Rivlin

Složením dvou výše uvedených konstitutivních modelů vznikl tzv. *modifikovaný Mooney-Rivlin* model, který je taktéž využíván pro popis chování aterosklerotických karotid. Deviatorová složka energie napjatosti je dána následujícím vztahem:

$$W = C_1(\bar{I}_1 - 3) + D_1[e^{D_2(\bar{I}_1-3)} - 1] \quad (5.20)$$

Tato formulace energie napjatosti byla použita v [43][39]. Každá ze studií využívá jinou formulaci objemové složky energie napjatosti, obě však uvažují nestlačitelný materiál. Tento model je také často využíván při výpočtovém modelování 2D či 3D FSI (*Fluid-structure interaction*) analýz [44][62][63].

## Yeoh

Konstitutivní model Yeoh vychází opět z formulace modelu Mooney-Rivlin a jeho rovnice je následující:

$$W = \sum_{i=1}^3 C_{i0}(\bar{I}_1 - 3)^i \quad (5.21)$$

Označení veličin odpovídá předchozím případům. Výše uvedená forma je model *Yeoh 3. řádu*, která je nejpoužívanější v publikacích zabývajících se měřením a modelováním mechanických vlastností karotid [47][49], jsou však použitelné i nižší či méně obvyklé vyšší řády modelu. Ačkoliv byly nalezeny pouze 2 publikace zabývající se karotidami, které využívají tento konstitutivní model, v literatuře se objevují jiné publikace zkoumající aterosklerotické tepny, které tento model běžně využívají. Jedná se například o aterosklerotické koronární tepny [64] či kyčelní aterosklerotické tepny [65].

## Ogden

Konstitutivní model Ogden [66] zavádí předpis pro energii napjatosti v následujícím tvaru:

$$W = \sum_{p=1}^N \frac{\mu_p}{\alpha_p} (\bar{\lambda}_1^{\alpha_p} + \bar{\lambda}_2^{\alpha_p} + \bar{\lambda}_3^{\alpha_p} - 3) + \sum_{p=1}^N \frac{1}{d_p} (J - 1)^{2p} \quad (5.22)$$

kde  $\mu_p$ ,  $\alpha_p$  a  $d_p$  jsou materiálové konstanty,  $\bar{\lambda}_i$  jsou modifikovaná poměrná protažení, složky Cauchy-Green tenzoru deformace.  $J$  značí stejně jako v předchozích případech třetí invariant tenzoru deformačního gradientu [8]. Tento model byl použit jak pro další zpracování

## 5.2. PŘEHLED KONSTITUTIVNÍCH MODELŮ PRO HYPERELASTICKÉ MATERIÁLY

indentačních zkoušek [32], tak i ve studiích zaměřených na MKP simulace na geometriích karotid získaných z magnetické rezonance [67][68].

Porovnáním výše uvedených konstitutivních modelů v problematice počítačového modelování aterosklerotických karotid se zabývala skupina *Teng et al.* [69]. Ve studii je porovnána odezva jednotlivých modelů na data získaná z jednoosých takových zkoušek, přičemž je vidět, že model Neo-Hooke není schopen postihnout nelineární odezvu tepenné stěny. Byla studována také stabilita materiálových modelů, kde jsou modely Ogden a pětiparametrický Mooney-Rivlin konstatovány jako nestabilní. Následně byla provedena FSI simulace, která byla úspěšná pouze pro modely Demiray, Neo-Hooke a modifikovaný Mooney-Rivlin. Na základě těchto výsledků autoři doporučují modely Demiray a modifikovaný Mooney-Rivlin. Nutno však podotknout, že model Yeoh byl vyřazen pouze na základě zhavarování FSI analýzy, sami autoři však konstatují, že to nemusí být vlivem materiálového modelu, ale nastavením analýzy.

## 6. Zkoušky mechanických vlastností aterosklerotických karotid

Tato kapitola je věnována popisu metodiky použité pro testování aterosklerotických karotid a vyhodnocení experimentálně naměřených dat.

### 6.1. Informace o vzorcích

Veškeré vzorky byly získány, s podepsaným souhlasem všech pacientů, během standardní endarterektomie provedené ve fakultní nemocnici u sv. Anny. Všechny operace proběhly v období od května 2019 do prosince 2020. Celkem bylo odebráno 43 plátů od stejného počtu pacientů, z nichž se podařilo odseparovat 141 vzorků pro jednoosou tahovou zkoušku. Počet vzorků získaný z jednoho plátu je velmi variabilní, daný velikostí a celkovou kvalitou plátu. Informace poskytnuté ze strany nemocnice obsahovaly pouze pohlaví a věk dárce. U každého vzorku byl zaznamenán směr (*obvodový vs. axiální*), přítomnost kalcifikací, místo odebrání (*oblast LC vs. mimo oblast LC*) a v neposlední řadě, zda vzorek praskl v krčku či v blízkosti čelistí. Pokud to bylo možné, vzorek byl otestován bezprostředně po operaci (do 12 hodin), v ostatních případech byl zmrazen na  $-20^{\circ}\text{C}$  a otestován později. Bylo prokázáno, že zmrazení vzorků, stejně jako doba takového uchovávání, neovlivňuje jejich mechanické vlastnosti [33][70], proto byly všechny vzorky považovány za rovnocenné. Průměrný věk u všech vzorků<sup>1</sup> je  $70.37 \pm 7.26$ , přičemž nejmladšímu pacientovi bylo 57 let a nejstaršímu 88 let. Při rozdělení podle pohlaví je průměrný věk pro ženskou skupinu  $70.63 \pm 4.55$  a pro mužskou skupinu  $70.29 \pm 7.83$ .

### 6.2. Metodika testování

#### 6.2.1. Popis testovacího zařízení

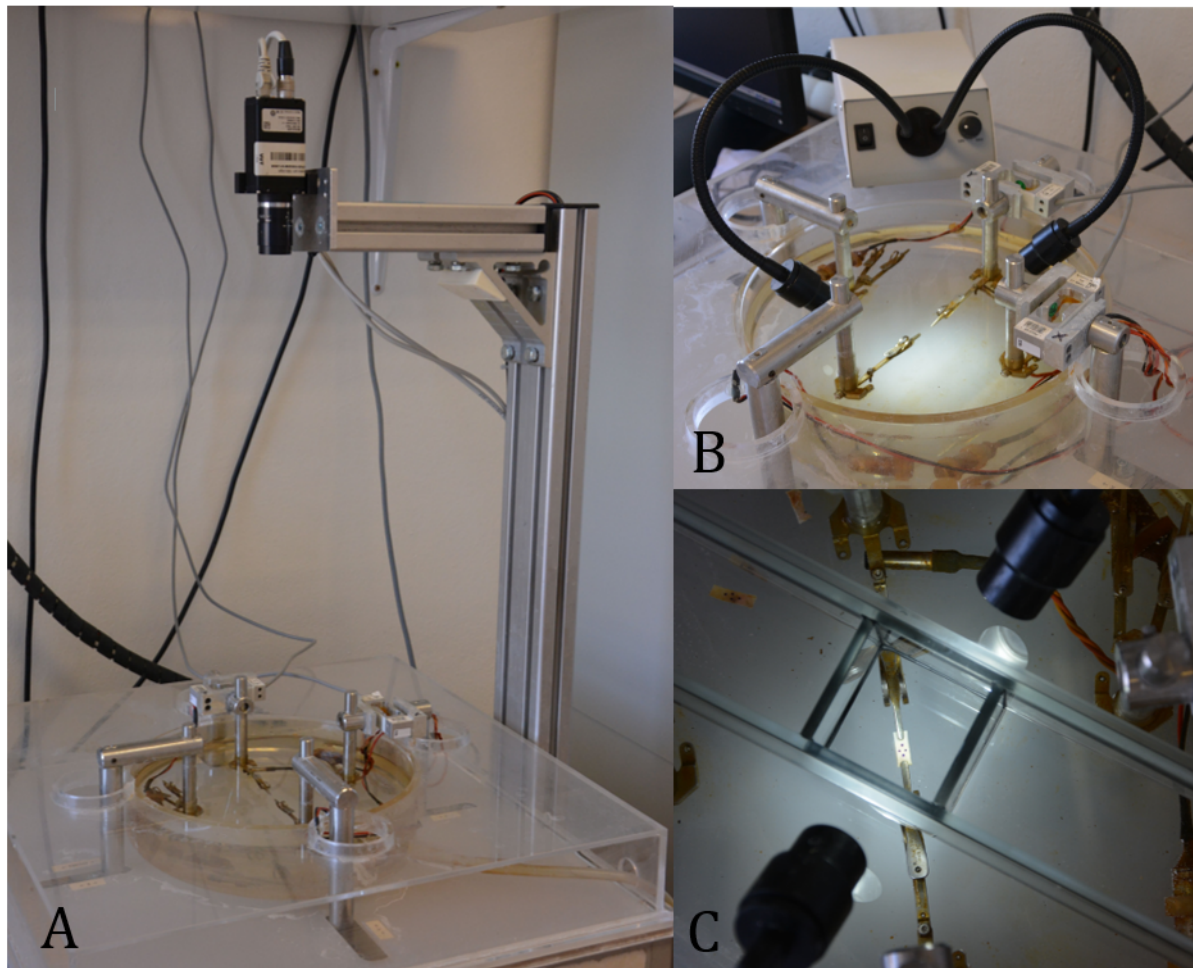
Mechanické zkoušky byly provedeny na testovacím zařízení, které bylo ve spolupráci s firmou *Camea s.r.o.*, CZ vyvinuto speciálně na míru pro testování měkkých tkání či gumových materiálů. Zařízení se skládá ze dvou symetrických lineárních krokových motorů, jimiž je realizován mechanický posuv svorek. Nad motory je umístěna plastová nádrž na fyziologický roztok s topnými tělesy. Oblast nádrže, kde je ve svorkách umístěn vzorek, je snímána CCD kamerou s rozlišením 0.02 mm/pixel. Testovací stroj je vybaven dvěma tenzometrickými hlavami s maximálním zatížením 20 N, na nichž jsou umístěny tenzometry, které zaznamenávají sílu v průběhu experimentu. Pro lepší kvalitu obrazu jsou použity dvě nastavitelná světla. Testovací zařízení je zobrazeno na obrázku 6.1.

Vzorek je uchycen dvěma pružinovými svorkami a ponořen do lázně. Bylo dokázáno, že formaldehyd, který se běžně používá k uchování tkání výrazně ovlivňuje mechanické vlastnosti [71], proto byl volen fyziologický roztok. Roztok je navíc zahřátý na  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  v průběhu celého testu, protože teplota má také zásadní vliv na výsledné mechanické vlastnosti [72]. Po upnutí vzorku je přes nádrž umístěn skleněný kryt tak, aby se dotýkal

<sup>1</sup>Průměrován je věk ze všech 141 vzorků, tedy více vzorků od jednoho pacienta je zahrnuto zvlášť.

## 6.2. METODIKA TESTOVÁNÍ

hladiny fyziologického roztoku a minimalizoval tak v oblasti vzorku množství bublin a eliminoval vlnění tekutiny způsobené pohybem vahadel se svorkami (obrázek 6.1 - C). Před zkouškou je aplikováno předpětí 0.02 N, aby došlo k napnutí vzorku. Samotná zkouška je řízena deformačním posuvem o rychlosti  $0.167 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$  a je provedena až do porušení vzorku.



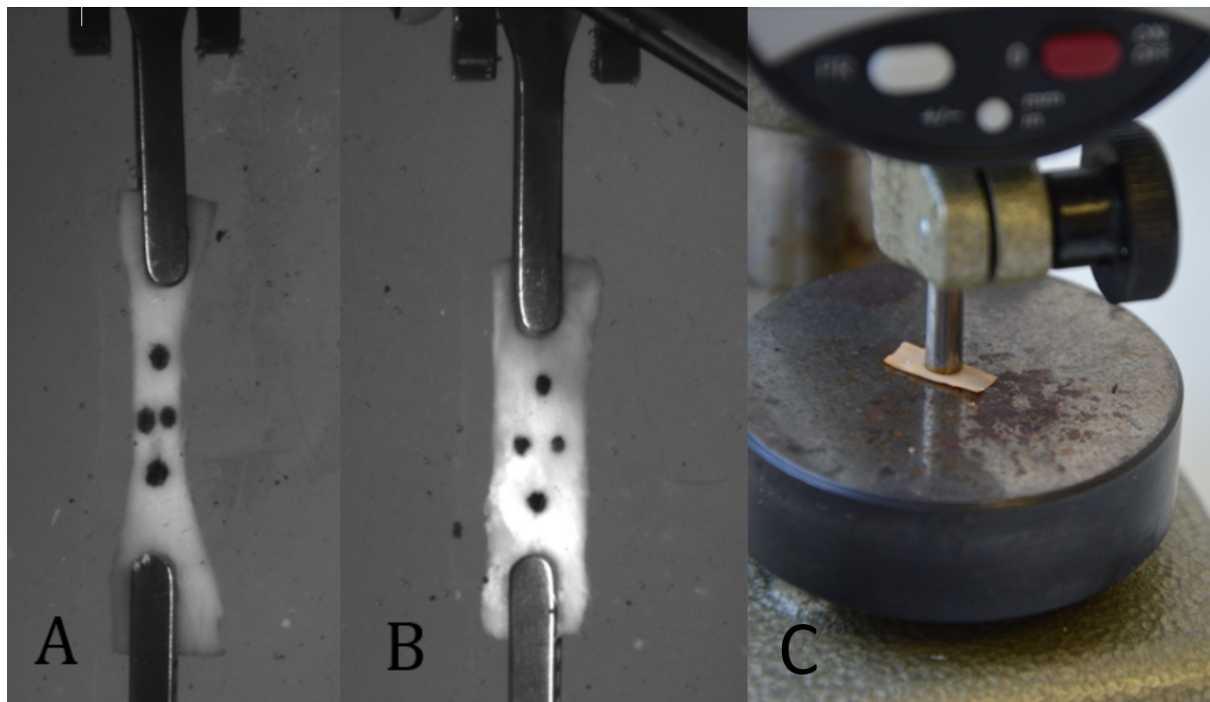
Obrázek 6.1: Experimentální zařízení pro jednoosou tahovou zkoušku: A - celkový pohled na zařízení s CCD kamerou, B - detail nádrže se svorkami a osvětlením, C - detail upnutého vzorku s krycím sklem připraveného na testování.

### 6.2.2. Příprava vzorků

Protože každý získaný plát má odlišnou velikost, tvar a míru poškození, je výběr místa vyříznutí jednoosých vzorků zcela závislý na úsudku laboranta. Prvním krokem při přípravě vzorků je vždy vizuální posouzení jeho stavu, během kterého je rozhodnuto o počtu a umístění vzorků. Následně je potřeba odstranit, pokud je to možné, zbytky fibrózního krytu (FC), lipidového jádra (LC) a kalcifikace. Následuje vyřezávání samotných testovacích vzorků. Pokud to tkáň umožní, je použit speciální vysekávací nůž se zúženým krčkem (obrázek 6.2 - A), v ostatních případech jsou pomocí skalpelu vyřezány vzorky obdélníkového tvaru (obrázek 6.2 - B). Po vyříznutí všech vzorků probíhá měření tloušťky. Ta je

## 6. ZKOUŠKY MECHANICKÝCH VLASTNOSTÍ ATEROSKLEROTICKÝCH KAROTID

měřena na třech místech pomocí tloušťkoměru, kterým je speciálně upravený číselníkový úchylkoměr se zvětšenou upravenou kontaktní plochou (obrázek 6.2 - C). Jako výsledná hodnota je uvažována střední hodnota ze 3 měření. Nakonec jsou doprostřed vzorku vytvořeny 4 černé markery, které slouží k vyhodnocení deformace. Takto připravené vzorky jsou poté upnuty do svorek testovacího zařízení a připraveny na mechanické zkoušky. Nutno podotknout, že během veškeré manipulace jsou vzorky ponechány ve fyziologickém roztoku zahřátém na 37 °C, aby nedocházelo k jejich osychání.



Obrázek 6.2: A: vzorek vyřezán pomocí speciálního vysekávacího nože, B: obdélníkový vzorek vyřezaný skalpelem, C: ukázka měření tloušťky tloušťkoměrem.

V následujících odstavcích budou popsány některá omezení a problémy při přípravě testovacích vzorků. Informace zde uvedené budou vycházet zejména z vlastních zkušeností s mechanickým zkoušením aterosklerotických karotid.

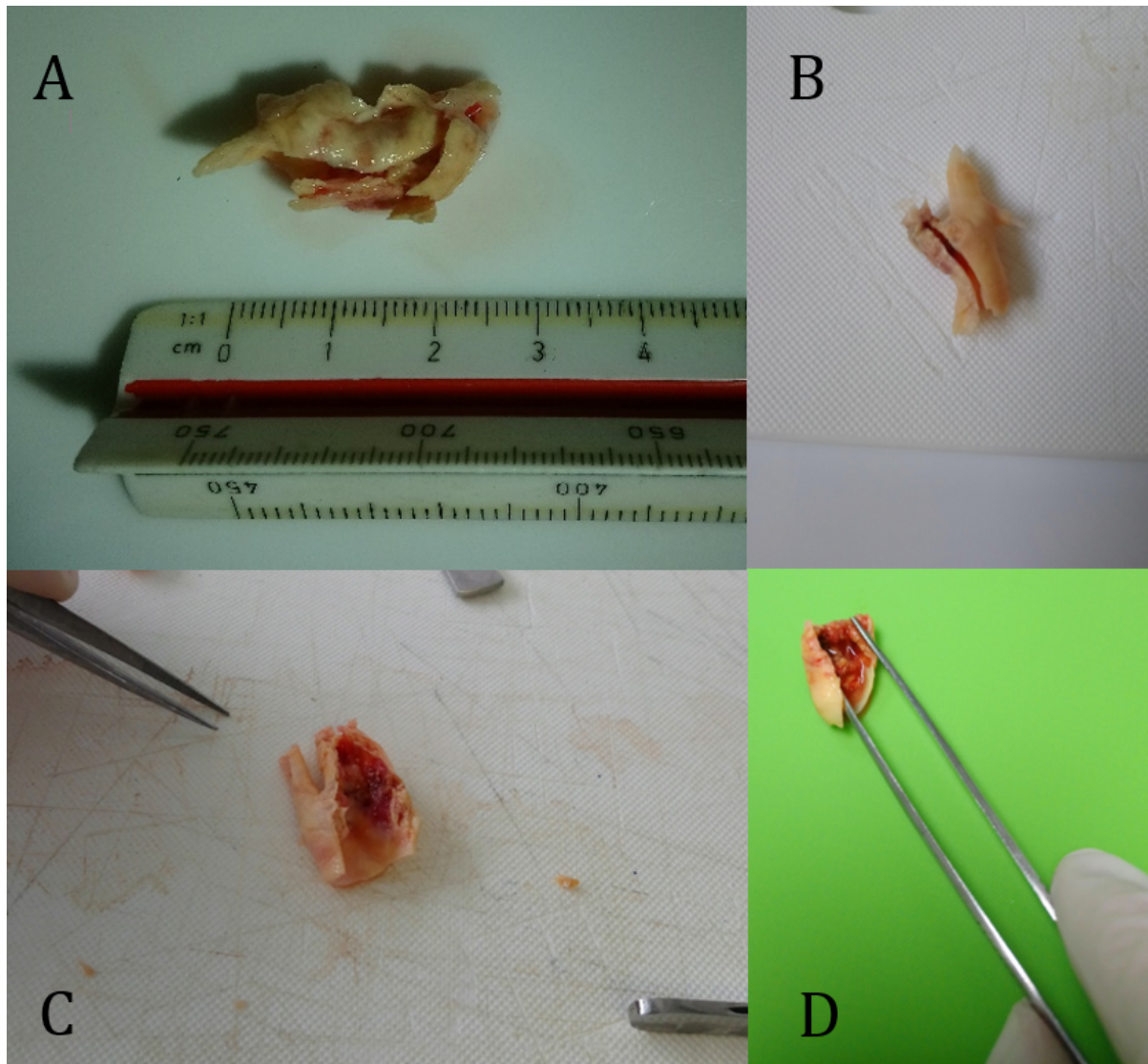
Karotické pláty získané z endarterektomie jsou většinou velmi malých velikostí a poměrně špatné kvality. Cílem zákroku je odebrat postiženou část karotidy, avšak je snaha odebrat co nejmenší část, aby byla tepna minimálně oslabena. Z tohoto důvodu vzorky většinou nepřesahují délku 30 mm a maximální velikost jejich vnějšího průměru se pohybuje okolo 10 mm. Kvůli postupu při operaci dochází také ve většině případů k poškození vnějšího povrchu, který není hladký, ale často z něj vyčnívají velmi tenké, až průhledné vrstvy a zároveň bývá na okrajích potřhaný. Karotické pláty získané z endarterektomie jsou zobrazeny na obrázku 6.3. Všechny výše uvedené skutečnosti, zejména však malá velikost plátu, znemožňují přípravu dvouosých tahových vzorků, proto bylo přistoupeno k přípravě vzorků pro testy jednoosým tahem, jak je popsáno výše.

Během operace dochází k provedení podélné incize (obrázek 6.3 - B), která velmi znesnadňuje přípravu podobných počtů axiálních a obvodových vzorků. I když byla snaha



## 6.2. METODIKA TESTOVÁNÍ

z každého plátu získat alespoň jeden vzorek dané orientace, u některých plátů to nebylo možné. Ve většině případů je jednodušší získání vzorků obvodových, avšak při odříznutí obvodové části již často nezůstává dostatečně dlouhá část plátu pro vzorek axiální. Dalším problémem bývá fakt, že oblast lipidového jádra nepokrývá celou délku plátu a podélné vzorky jsou tedy ve většině případů po délce nehomogenní.



Obrázek 6.3: Ukázky karotických plátů získaných z endarterektomie. A: karotický plát s měřítkem - délka nepřesahuje 30 mm, B: typická podélná incize, C,D: detail lipidového jádra.

V pokročilejších stádiích aterosklerózy obsahují pláty kalcifikace, které se vyskytují v několika formách. Pokud se jednalo o velmi malé kalcifikace formou připomínající jemný písek, jejich odstranění nebylo problematické. Ve většině případů se však kalcifikace vyskytují ve formě kulatých částí připomínající malé kameny, které jsou často prorostlé do stěny tepny a při pokusu je odstranit se trhá celá tkáň. I přes snahu odstranit maximum tvrdé tkáně byly takovéto kalcifikace ponechány jako součást vzorků, jinak by často nebylo možné získat vzorek žádný. V několika krajních případech se objevily i pláty s plně

## 6. ZKOUŠKY MECHANICKÝCH VLASTNOSTÍ ATEROSKLEROTICKÝCH KAROTID

kalcifikovanou stěnou (velikost kalcifikací v řádu jednotek milimetrů), tyto oblasti byly úplně vyřazeny z mechanického testování.

Vzhledem k tomu, že některé vzorky se porušovaly již při malém zatížení, vzorky nebyly předcyklovány. Každý vzorek byl však předtížen silou 0.02 N tak, aby došlo k jeho vyrovnání.

Představa lipidového jádra jako jasně ohraničené oblasti není zcela korektní. Ve skutečnosti bývá často velmi nepravidelné (obrázek 6.3 - C,D) a je obtížné určit jeho hranici. Přesto lze vizuálně odlišit trombotickou tkáň, kterou je aterom obklopen, od téměř zdravé intimy, která je pokryta pouze fibrózním krytem. Na základě tohoto vizuálního posouzení jsou vzorky s trombotickou tkání dále označovány jako vzorky z oblasti LC.

### 6.2.3. Testovací protokol

Pro každý aterosklerotický plát byl vyplněn protokol, který obsahuje následující informace:

- Datum operace a datum zkoušky (pokud jsou rozdílné)
- Přibližná doba mezi uplynutím operace a zkouškou
- Pohlaví, věk a pořadové číslo pacienta
- Počet vzorků a jejich směr
- Pro každý vzorek 3 hodnoty naměřené tloušťky
- Celkový popis plátu
- Individuální popis každého vzorku

Do individuálního popisu vzorku jsou zaznamenány informace, které laborant uzná za důležité. Vždy je ale zaznamenáno místo odběru, tedy zda vzorek pochází z oblasti LC nebo byl odebrán z oblasti, která obsahuje pouze intimu + medii, případně FC. Takováto oblast je většinou proximální část společné karotidy. Dále je zaznamenáno, zda vzorek obsahuje kalcifikace, popřípadě do jaké míry byly kalcifikace odstraněny. Stejně tak je posouzena přítomnost FC. V neposlední řadě je uchován záznam, zda vzorek praskl v krčku, či u svorky. Aby bylo uvažováno, že byl vzorek porušen v krčku, musí dojít k iniciaci trhliny nejméně 2 mm od svorky, což je rovno její šířce. To lze většinou posoudit vizuálně během testu, u sporných vzorků je vzdálenost porušení zpětně vyhodnocena z pořízených snímků.

### 6.2.4. Vyhodnocení měření

Vyhodnocení naměřených dat je provedeno ze snímků zachycených CCD kamerou. Společně s obrázkem je zaznamenávána také síla měřená tenzometry. První snímek je uvažován jako referenční a je z něj naměřena šířka vzorku a jeho délka mezi svorkami. Poté jsou snímky zpracovány pomocí programu *Tibixus* [73], kdy je sledována pozice 4 černých markerů a tak vyhodnocena deformace v centrální oblasti vzorku. Výstupem z programu

### 6.3. STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ DAT

jsou hodnoty protažení společně s naměřenou silou. Protažení je převedeno na smluvní přetvoření a první Piola-Kirchhoffovo napětí (**smluvní napětí**) je vypočteno podle následujícího vztahu:

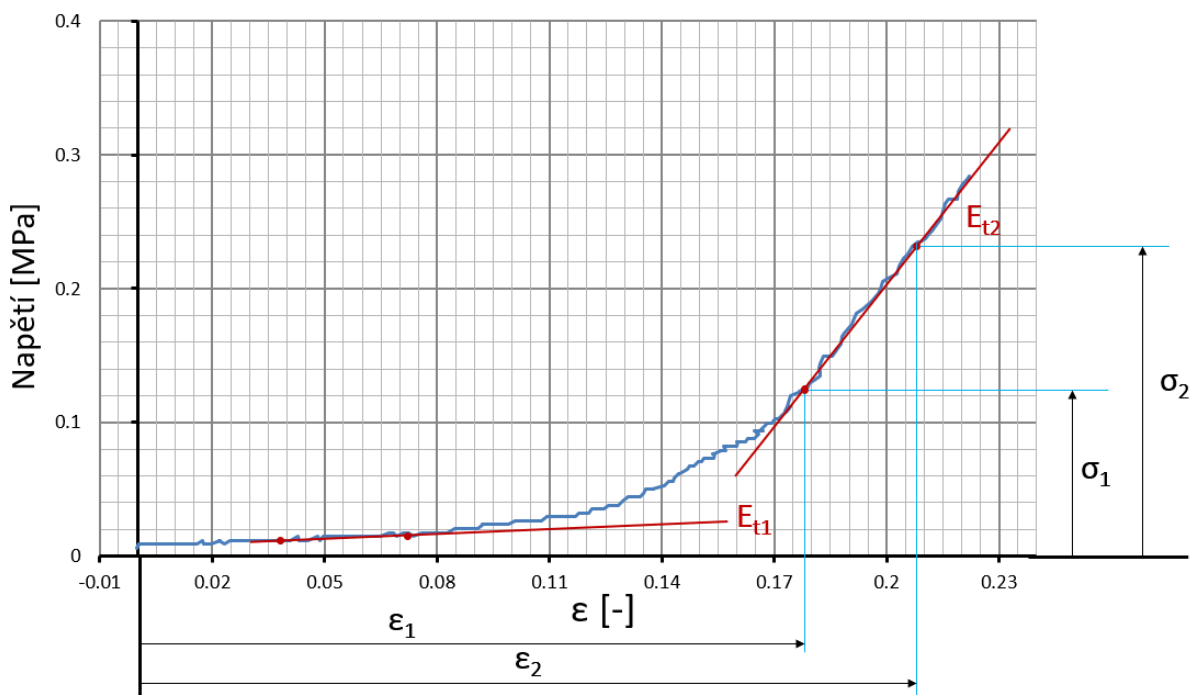
$$\sigma = \frac{F_{exp}}{bT} \quad (6.1)$$

kde  $F_{exp}$  je naměřená síla,  $b$  je šířka vzorku v nedeformovaném tvaru a  $T$  je průměrná tloušťka získaná ze 3 měření v nedeformovaném stavu. Výstupem měření je tedy křivka závislosti smluvního napětí na přetvoření (obrázek 6.4).

Na každé křivce byl také vyhodnocen **tečné moduly pružnosti**. Vzhledem k tomu, že každá křivka zpevňuje při jiné úrovni protažení a zároveň je pevnost křivek velmi variabilní, byla místa pro vyhodnocení tečného modulu pružnosti vybrána odděleně pro každou křivku. Modul pružnosti byl vyhodnocen v počátcích křivky a následně ke konci křivky, poté, co došlo k největšímu zpevnění. Způsob vyhodnocení modulu pružnosti je zobrazen na obrázku 6.4, použitý vztah pro jeho výpočet je následující:

$$E_t = \frac{\sigma_2 - \sigma_1}{\varepsilon_2 - \varepsilon_1} \quad (6.2)$$

kde  $E_t$  je tečný modul pružnosti,  $\sigma_i$  je smluvní napětí a  $\varepsilon_i$  je smluvní přetvoření.



Obrázek 6.4: Způsob vyhodnocení modulů pružnosti.

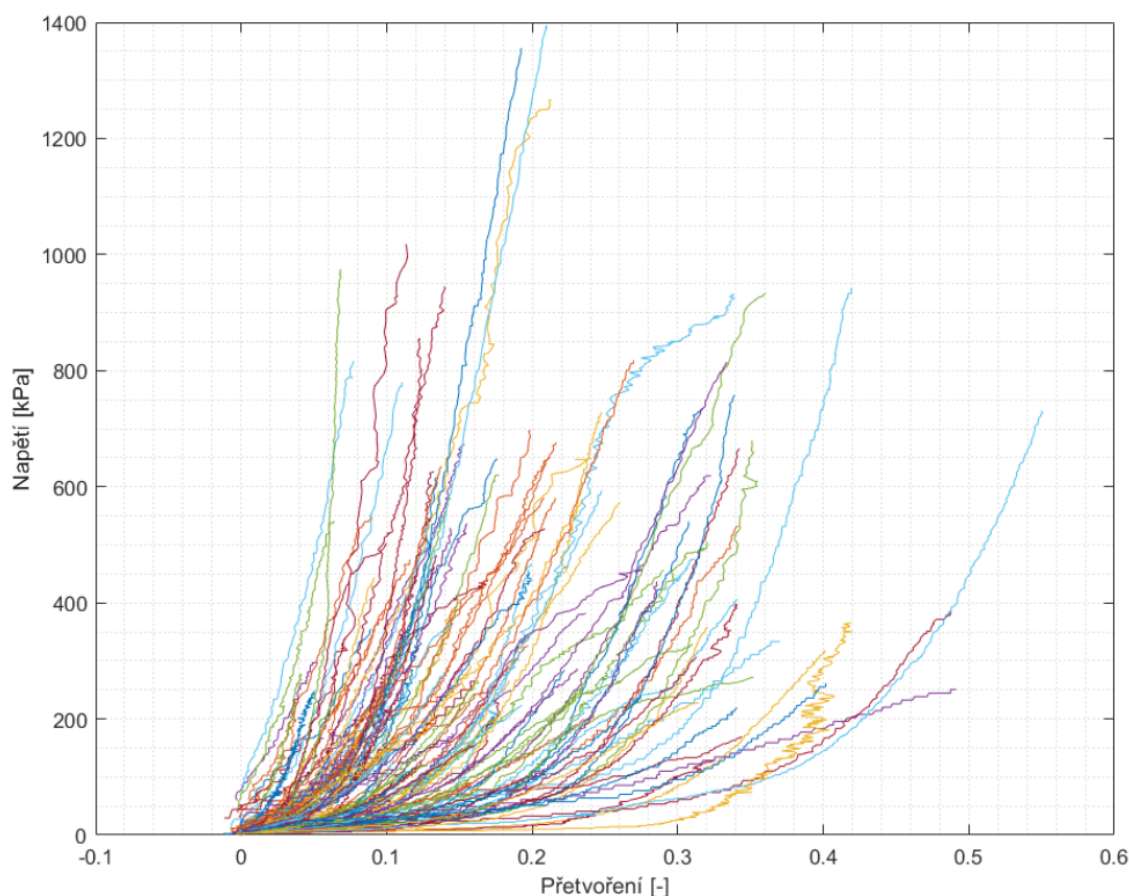
### 6.3. Statistické zpracování dat

Experimentální data byla zpracována pomocí programu MATLAB [74]. Soubor všech 141 naměřených křivek je zobrazen na obrázku 6.5. Naměřená data potvrzují nelineární odezvu tepen danou zapojením kolagenních vláken ve vyšších hodnotách protažení, která



## 6. ZKOUŠKY MECHANICKÝCH VLASTNOSTÍ ATEROSKLEROTICKÝCH KAROTID

je typická zvýšením tuhosti. Již při prvním pohledu na data je však patrná velmi výrazná variabilita. U některých vzorků dochází ke zpevnění již při přetvoření pohybujícím se v jednotkách procent, v opačném extrému křivky zpevňují až při 30% přetvoření.



Obrázek 6.5: Experimentálně naměřené jednoosé tahové křivky aterosklerotických karotid.

### 6.3.1. Vyhodnocení pevnosti

Pro vyhodnocení pevnosti byla uvažována vždy maximální hodnota napětí z daného měření. Jak již bylo řečeno dříve, pro každý vzorek bylo zaznamenáno, zda k jeho porušení došlo v krčku či v oblasti svorek. Pro vyhodnocení pevnosti jsou většinou uvažovány pouze vzorky porušené v krčku. Těchto případů však bylo pouze 36 z celkových 141 naměřených vzorků (tabulka 6.1). Byla tedy provedena statistická analýza k porovnání těchto dvou skupin vzorků. Nejprve byly provedeny testy normality (*Shapiro-Wilk* a *Anderson-Darling*) na hladině významnosti  $\alpha = 0.05$ . V obou případech vyšla p-hodnota menší, než  $\alpha$ , proto byl předpoklad normálního rozdělení zamítnut. K porovnání skupin byl tedy vybrán neparametrický *Mann-Whitney* test, ověřující rovnost mediánů. P-hodnota rovna 0.88 značí, že mezi mediány není významný rozdíl, což znamená, že k posuzování pevnosti mohou být použity i vzorky porušené v okolí svorek. Konečná hodnota pevnosti je tedy medián z pevností všech vzorků a je uvedena v tabulce 6.1.

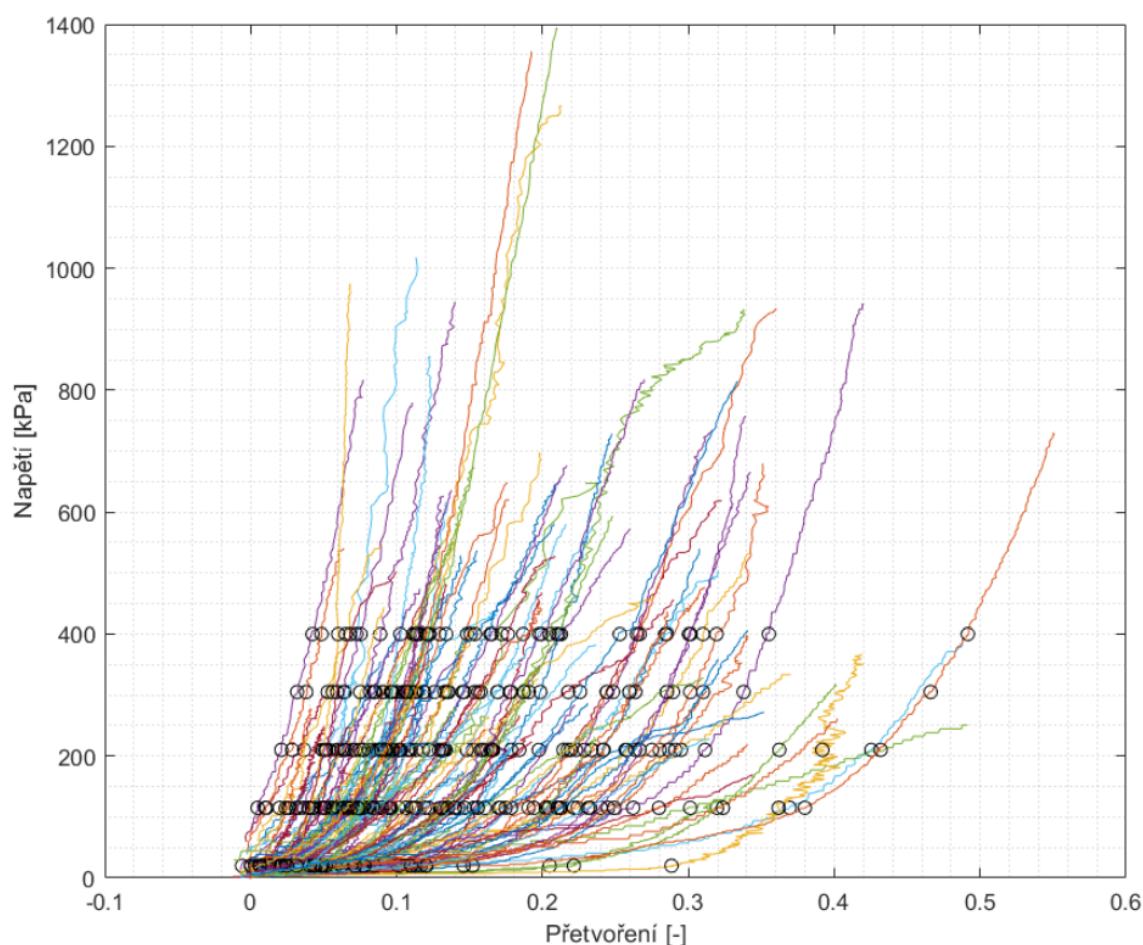
### 6.3. STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ DAT

|                | Porušení v krčku | Porušení v blízkosti svorky |
|----------------|------------------|-----------------------------|
| Počet vzorků   | 36               | 105                         |
| Medián         | 351.15 kPa       | 345.62 kPa                  |
| IQR            | 353.78 kPa       | 311.55 kPa                  |
| <b>Pevnost</b> | 347.4 kPa        |                             |

Tabulka 6.1: Přehled vzorků.

#### 6.3.2. Zpracování deformačně - napěťových křivek

Cílem zpracování dat z provedených experimentů je nalezení odpovídajícího konstitutivního modelu, který by byl aplikovatelný ve výpočtovém modelování. K tomu je však nutné získat reprezentativní křivku, což může být při takto významné variabilitě problematické.



Obrázek 6.6: Postup průměrování přes napětí. Body pro statistickou analýzu na jednotlivé hodnotě napětí jsou zobrazeny černými kroužky. Vyhodnocení probíhalo po krocích 10 kPa, na obrázku zobrazeny pro přehlednost jen některé hodnoty napětí.

V literatuře se objevuje několik metod. První z nich je průměrování přes přetvoření, jsou tedy průměrovány hodnoty všech křivek při předem daných hodnotách přetvoření. Tato metoda se zde však jeví jako nevhodná, protože některé křivky zpevňují tak rychle, že by

nebyly při vyšších hodnotách přetvoření do průměrování vůbec uvažovány. Další běžnou metodou je tzv. průměrování konstant. Všechny křivky jsou nahrazeny zvoleným konstitutivním modelem a výsledná reprezentativní křivka je pak získána průměrováním konstant konstitutivního modelu. Tato metoda se však ukázala být jako extrémně nevhodná [75]. Poslední používanou metodou je průměrování přes napětí. Princip je analogický s průměrováním přes přetvoření, s tím rozdílem, že při tomto postupu je zahrnuta většina křivek. Zvolena byla tedy poslední uvedená metoda.

Vzhledem k tomu, že všechny vzorky byly předepnuty silou 0.02 N, žádná deformačně - napěťová křivka nezačíná přímo v počátku. Pro některé vzorky však už síla 0.02 N není zanedbatelné zatížení a křivky začínají ve významně vysokých hodnotách napětí. Proto pro průměrování byla jako vstupní hodnota volena 20 kPa, kdy jsou dostupná data pro většinu křivek. Jako horní hranice bylo uvažováno 350 kPa, které představují výše získanou pevnost. Krok pro hodnoty napětí byl volen 10 kPa. Výše uvedený postup napěťového průměrování je zobrazen na obrázku 6.6.

V předchozích odstavcích je hovořeno o tzv. průměrování přes napětí. Průměr je však vypovídající veličina pouze pro normální rozdělení, pokud rozdělení nemá normální charakter, může být průměr silně ovlivněn odlehlými hodnotami. Proto byl pro každý datový soubor (tedy pro body na jedné hladině napětí) proveden test normality. Použité testy byly stejné, jako v případě vyhodnocení pevnosti, normalita byla posuzována na hladině významnosti  $\alpha = 0.05$ . Ve všech případech pro oba testy je p-hodnota menší než  $\alpha$ , hypotéza normálního rozdělení je tedy zamítnuta. V takovémto případě je tedy použití průměrné hodnoty nevhodné a bylo přistoupeno k mediánu.

### 6.3.3. Skupiny vzorků

| Faktor        | Skupiny         | Počet vzorků |
|---------------|-----------------|--------------|
| Pohlaví       | Muži            | 111          |
|               | Ženy            | 30           |
| Orientace     | Obvodový směr   | 75           |
|               | Axiální směr    | 66           |
| Místo odběru  | LC              | 80           |
|               | Mimo LC         | 61           |
| Kalcifikace   | Kalcifikované   | 62           |
|               | Nekalcifikované | 79           |
| Druh tkáně    | Pouze FC        | 12           |
|               | Smíšená tkáň    | 129          |
| Věk           | Starší 70 let   | 74           |
|               | Mladší 70       | 67           |
| <i>Celkem</i> |                 | 141          |

Tabulka 6.2: Rozdělení vzorků podle skupin s příslušným počtem vzorků.

Jak již bylo zmíněno dříve, u každého vzorku byla zaznamenána kritéria, která mohou mít vliv na mechanické vlastnosti. Na základě těchto kritérií je možné vzorky binárně rozdělit

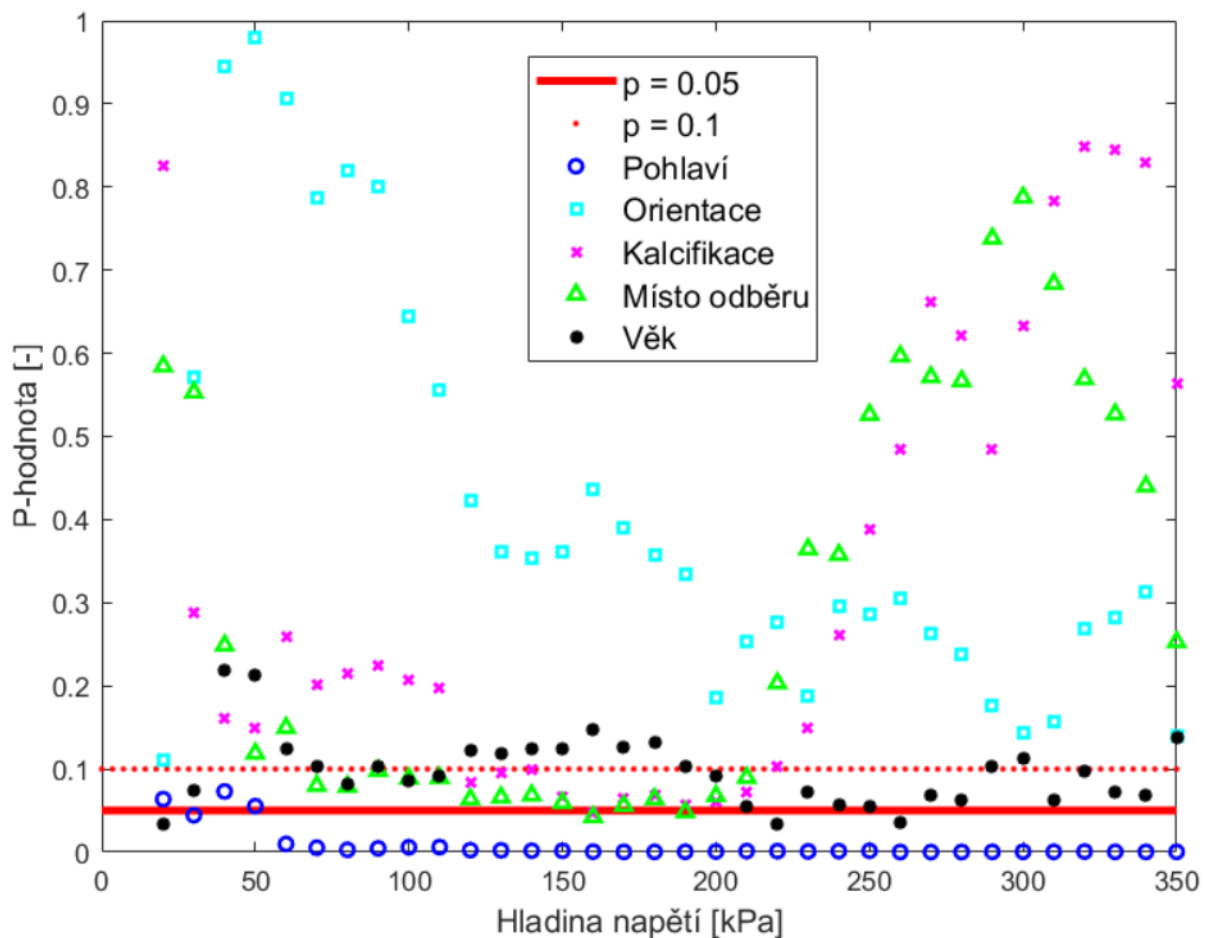
### 6.3. STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ DAT

do několika komplementárních skupin. Jednotlivé skupiny a jim příslušné počty vzorků jsou uvedeny v tabulce 6.2.

Vzorky spadající do skupiny „pouze FC” byly získány tehdy, když se podařilo odseparovat pouze tenkou vrstvu FC pokrývající vnitřní povrch tepny s LC. Těchto vzorků se však podařilo shromáždit pouze 12. Ve většině případů není FC snadno definovatelný, převažuje trombotická tkáň s LC (obrázek 6.3 - C, D). Pokud je však aterom hladký a pokrytý viditelnou vrstvou FC, je možné tuto část odstranit. To také bylo provedeno u všech takových vzorků, nicméně pouze v ojedinělých případech se FC podaří odseparovat celistvý a dostatečně velký pro mechanické testy. Vzhledem k malému počtu FC vzorků však tato skupina nebyla zahrnuta do statistické analýzy.

Pro posouzení vlivu věku pacienta byla volena hodnota 70 let, protože je to hodnota nejbližší průměrnému věku a počet vzorků ve dvou skupinách je srovnatelný.

Cílem statistické analýzy bylo zjistit, zda je významný rozdíl mezi jednotlivými dvojicemi v rámci jedné skupiny. Všechny faktory jsou zjistitelné *in vivo*, protože přítomnost kalcifikací a místo ateromu je možné potvrdit pomocí některé z lékařských zobrazovacích metod, jako například CT či MRI. Protože data nemají normální rozdělení, byl pro porovnání zvolen, jako v případě vyhodnocení pevnosti, neparametrický *Mann-Whitney* test. Testována byla rovnost mediánů dvou skupin na hladině významnosti  $\alpha = 0.05$  pro všechny hladiny napětí. Výsledné p-hodnoty jsou zobrazeny na obrázku 6.7.



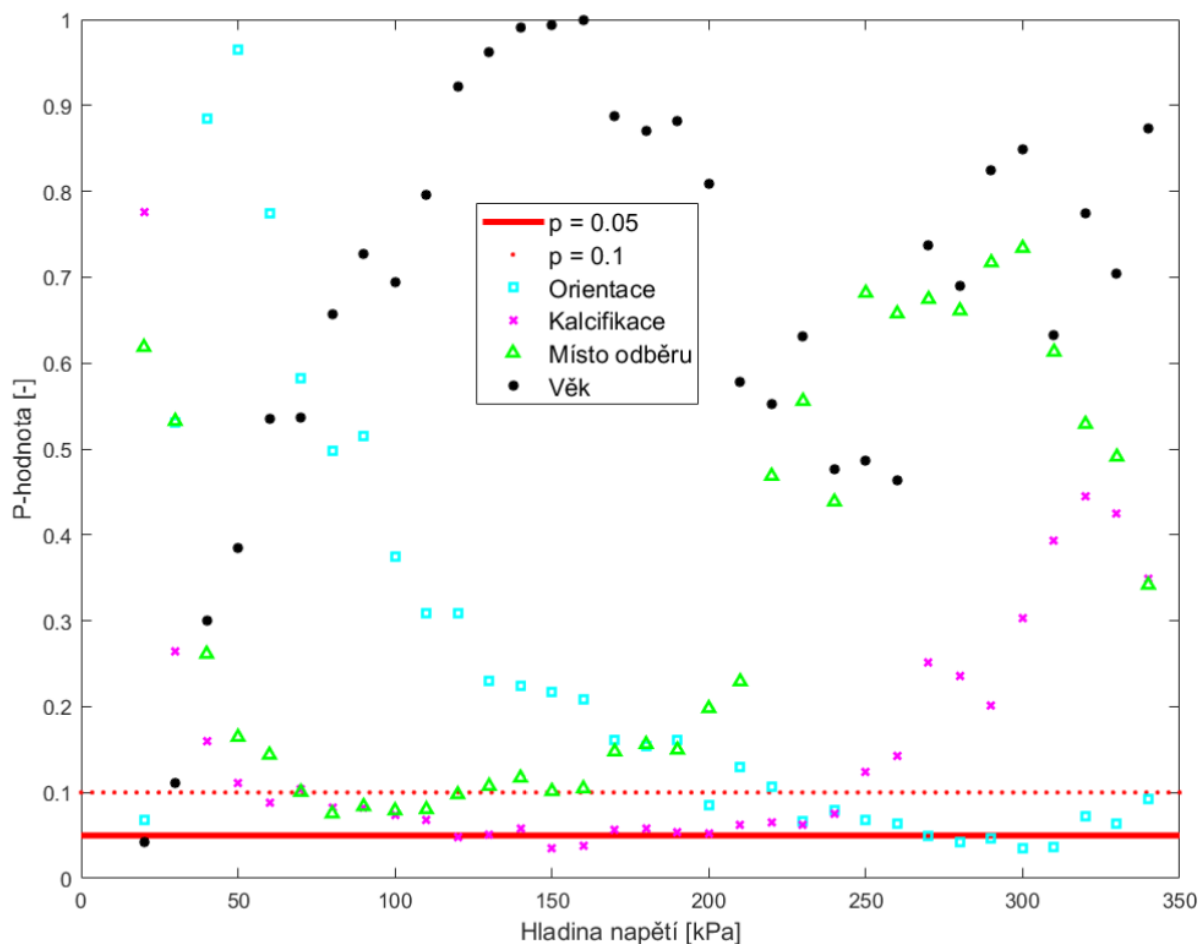
Obrázek 6.7: P-hodnoty Mann-Whitney testu pro jednotlivé skupiny.

## 6. ZKOUŠKY MECHANICKÝCH VLASTNOSTÍ ATEROSKLEROTICKÝCH KAROTID

Výsledky statistické analýzy ukázaly, že významným faktorem, který ovlivňuje mechanické vlastnosti, je pohlaví. P-hodnota pro tento faktor je menší, než 0.05, poukazuje tedy na významný rozdíl mezi mediány vzorků ze skupiny „ženy“ a „muži“. V hodnotách pod 50 kPa jsou některé hodnoty p-hodnot hraniční, v této oblasti mohou být výsledky zavádějící, protože více křivek z ženské skupiny začíná až nad hodnotnou 50 kPa (obrázek 6.9).

Faktor orientace vzorku se ukázal být statisticky nevýznamný, nepodařilo se tedy potvrdit významnost anizotropního chování vzorku.

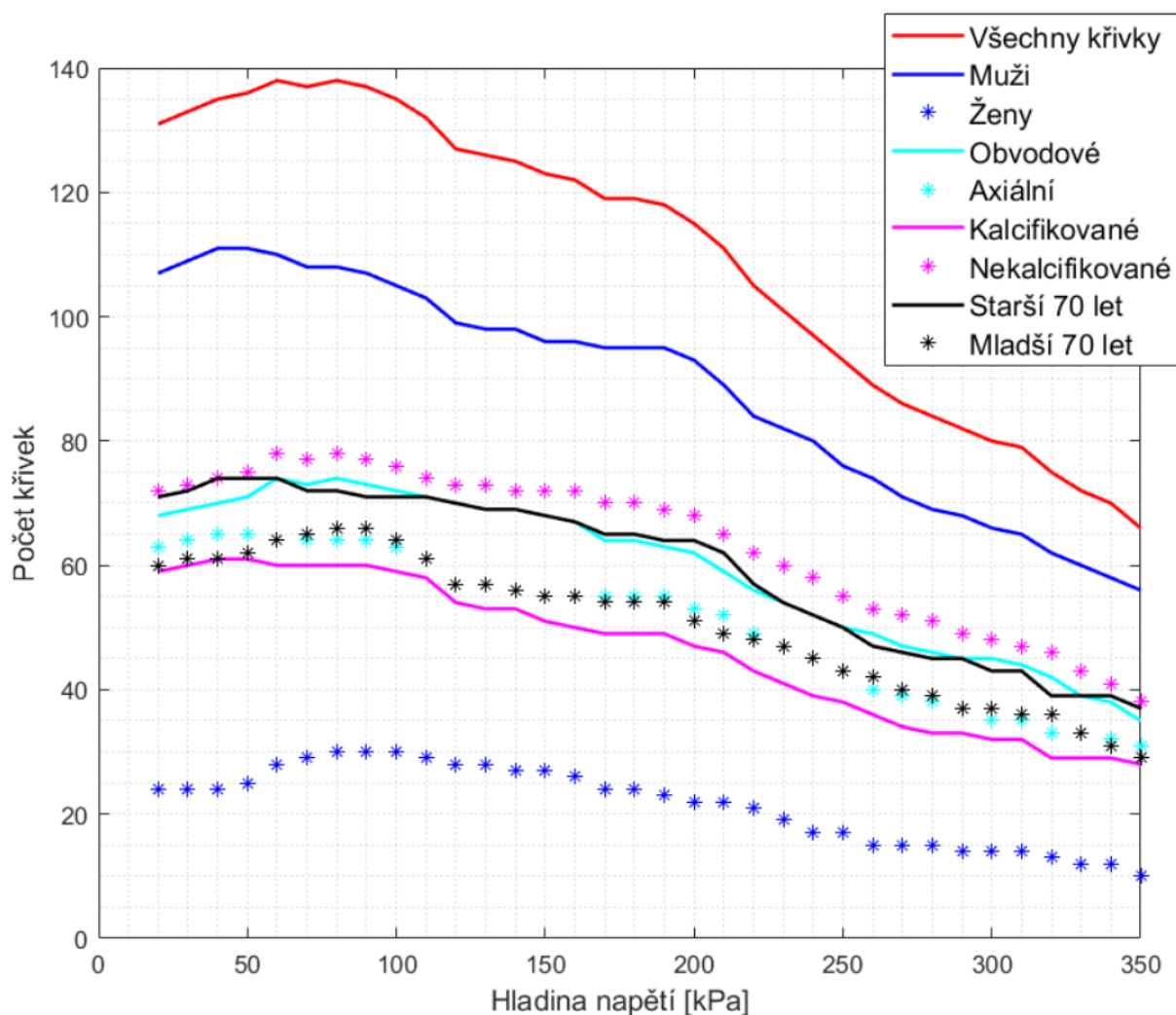
Pro faktory zahrnující přítomnost kalcifikací, místo odběru a věk existuje oblast s p-hodnotou blízkou kritické hodnotě 0.05. Pro tyto skupiny lze tedy konstatovat, že existuje možný rozdíl mezi jednotlivými křivkami, nicméně nemůže být testem potvrzen. Hodnoty  $\alpha$  rovny 0.1 mohou značit hladinu významnosti blízkou kritické hodnotě, přičemž v oblasti přibližně mezi 100 a 200 kPa jsou výsledky menší, než toto  $\alpha$ . Je tedy možné, že právě v této oblasti může existovat významný rozdíl. Důvodem nepotvrzení může být velká variabilita dat, kvůli které se nepodařilo rozdíl prokázat. Pro zmenšení rozptylu by bylo vhodné soubor rozdělit na skupiny podle nejdůležitějších faktorů a na takovoto skupině opakovat analýzu. To je ale vzhledem k malému počtu vzorků v takovýchto skupinách neschůdné.



Obrázek 6.8: P-hodnoty Mann-Whitney testu pro jednotlivé faktory v rámci skupiny „muži“.

### 6.3. STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ DAT

Vzhledem k tomu, že z předchozí analýzy vyšel najevo fakt, že vzorky od pacientek mají významně odlišnou deformačně napětovou odezvu než vzorky od pacientů, je vhodné provést obdobnou analýzu znovu, ale pro každou skupinu odděleně. Vzorků z ženské skupiny je však pouze 30, po rozdělení podle dalších faktorů jsou pak počty příliš malé pro statistickou analýzu. Výpočet byl tedy znovu proveden pouze pro mužskou skupinu, výsledky odpovídajících p-hodnot jsou zobrazeny na obrázku 6.8.



Obrázek 6.9: Počet křivek uvažovaných v statistických testech pro dané hodnoty napětí.

Žádný z faktorů není jednoznačně významný v rámci mužské skupiny. Vliv věku se ukázal být statisticky nevýznamný, zatímco ostatní kritéria mohou být považována za hraniční. Pokud budeme uvažovat  $\alpha = 0.1$  jako hladinu indikující rozdíly blízké statistické významnosti, skupiny oddělené podle přítomnosti kalcifikací jsou statisticky odlišné až do přibližně 240 kPa a můžeme je tedy v rámci mužské skupiny považovat za faktor pravděpodobně významně ovlivňující deformačně - napětovou odezvu. P-hodnoty, získané při porovnání vzorků odebraných z místa LC se vzorky odebranými z méně zasažených oblastí, se pohybují mezi 50 a 150 kPa blízko hraniční hodnoty  $\alpha$ . Tyto výsledky však nemohou být prohlášeny za statisticky významné, pro potvrzení či vyvrácení vlivu faktoru místa odběru by byl pravděpodobně nutný větší statistický soubor. Posledním zkoumaným kri-



tériem je orientace vzorku. Ta se ukazuje být významná nad 250 kPa, tyto výsledky však mohou být zavádějící. Výše popsany postup průměrování přes napětí má tu nevýhodu, že při vyšších napětích už nejsou zahrnuty křivky s nízkou pevností a statistický soubor je tedy značně menší. Počet křivek, které jsou zahrnuty do datových souborů, v závislosti na hladině napětí je zobrazen na obrázku 6.9. Z obrázku je patrné, že za hodnotou 200 kPa počet křivek poměrně strmě klesá a výsledky z těchto oblastí tedy mohou být ovlivněny zmenšením datového souboru.

### Vyhodnocení modulů pružnosti

Obdobné statistické porovnání bylo provedeno i pro moduly pružnosti. Porovnáván byl vždy počáteční a koncový modul pružnosti, podrobnější popis jejich získání je popsán v části 6.2.4. Postup je analogický jako v předchozích kapitolách, počínaje testem normality, přes porovnání pomocí *Mann-Whitney* testu, až po vyhodnocení p-hodnot jak pro všechna data, tak pro mužskou skupinu odděleně podle faktorů uvedených v tabulce 6.2. Výsledné p-hodnoty pro porovnání modulu pružnosti jsou uvedeny v následující tabulce:

| Faktor                | Počáteční modul pružnosti<br>p-hodnoty | Koncový modul pružnosti<br>p-hodnoty |
|-----------------------|--|--------------------------------------|
| <b>Všechny vzorky</b> |  |                                      |
| Pohlaví               | <b>&lt; 0.001</b>                      | 0.2844                               |
| Orientace             | 0.3515                                 | 0.6099                               |
| Místo odběru          | 0.4780                                 | 0.0868                               |
| Kalcifikace           | 0.5050                                 | 0.9025                               |
| Věk                   | <b>0.0202</b>                          | 0.9753                               |
| <b>Mužská skupina</b> |  |                                      |
| Orientace             | 0.2739                                 | <b>0.0485</b>                        |
| Místo odběru          | 0.7198                                 | 0.4288                               |
| Kalcifikace           | 0.1069                                 | 0.4541                               |
| Věk                   | 0.7405                                 | 0.6696                               |

Tabulka 6.3: Výsledné p-hodnoty z *Mann-Whitney* testu pro počáteční a koncový modul pružnosti.

Z výsledků je zřejmé, že statisticky významný rozdíl je v počátečních tuhostech mužské a ženské skupiny, což potvrdilo předešlé výsledky. Navíc se však objevila odlišnost v počátečních modulech pro faktor věku, tedy pro pacienty mladší a starší 70 let. V počátečních fázích zatěžování je deformačně - napěťová odezva tepen dána především elastinem, kolagenní vlákna se uplatňují až při vyšších deformacích. Významný rozdíl mezi počátečními moduly pružnosti u mladších a starších pacientů tedy potvrzuje fakt, že s přibývajícím věkem elastinu v tepnách ubývá [9].

V rámci mužské skupiny je pouze jedna p-hodnota menší, než hladina významnosti  $\alpha = 0.05$  a to pro faktor orientace, konkrétně koncový modul pružnosti. Tato hodnota je ovšem opět velmi hraniční, test poukázal na možnou odlišnost v koncových tuhostech axiálních a obvodových mužských vzorků, pro průkazné výsledky by však bylo vhodné statistický soubor rozšířit.



# 7. Výpočtové modelování tepny s atheromem

## 7.1. Fitování experimentálních dat

V předchozích kapitolách byl popsán postup měření mechanických vlastností aterosklerotických karotid. Aby tato data byla použitelná v MKP simulaci, je nutné je aproximovat vhodným konstitutivním vztahem neboli fitovat.

### 7.1.1. Predikční schopnosti modelů

Při výběru konstitutivního vztahu byly zavedeny následující předpoklady:

- **Hyperelasticita** - Ačkoliv tepny vykazují mimo hyperelastického chování také chování typické pro viskoelastické materiály, jako je například hystereze [76], byly viskoelastické projevy zanedbány.
- **Izotropie** - V předchozí kapitole bylo na základě statistické analýzy zjištěno, že na úrovni průměrné odezvy neexistuje významný rozdíl mezi vzorky axiálními a obvodovými (obrázek 6.7). Pro popis tkáně tedy budou uvažovány pouze izotropní modely.
- **Nestlačitelnost** - Otázka stlačitelnosti není v oblasti arteriálních tkání zcela vyřešeným problémem. Přestože některé studie podávají důkaz o jejich stlačitelnosti [77][78], ve většině získané literatury je uvažována nestlačitelnost.

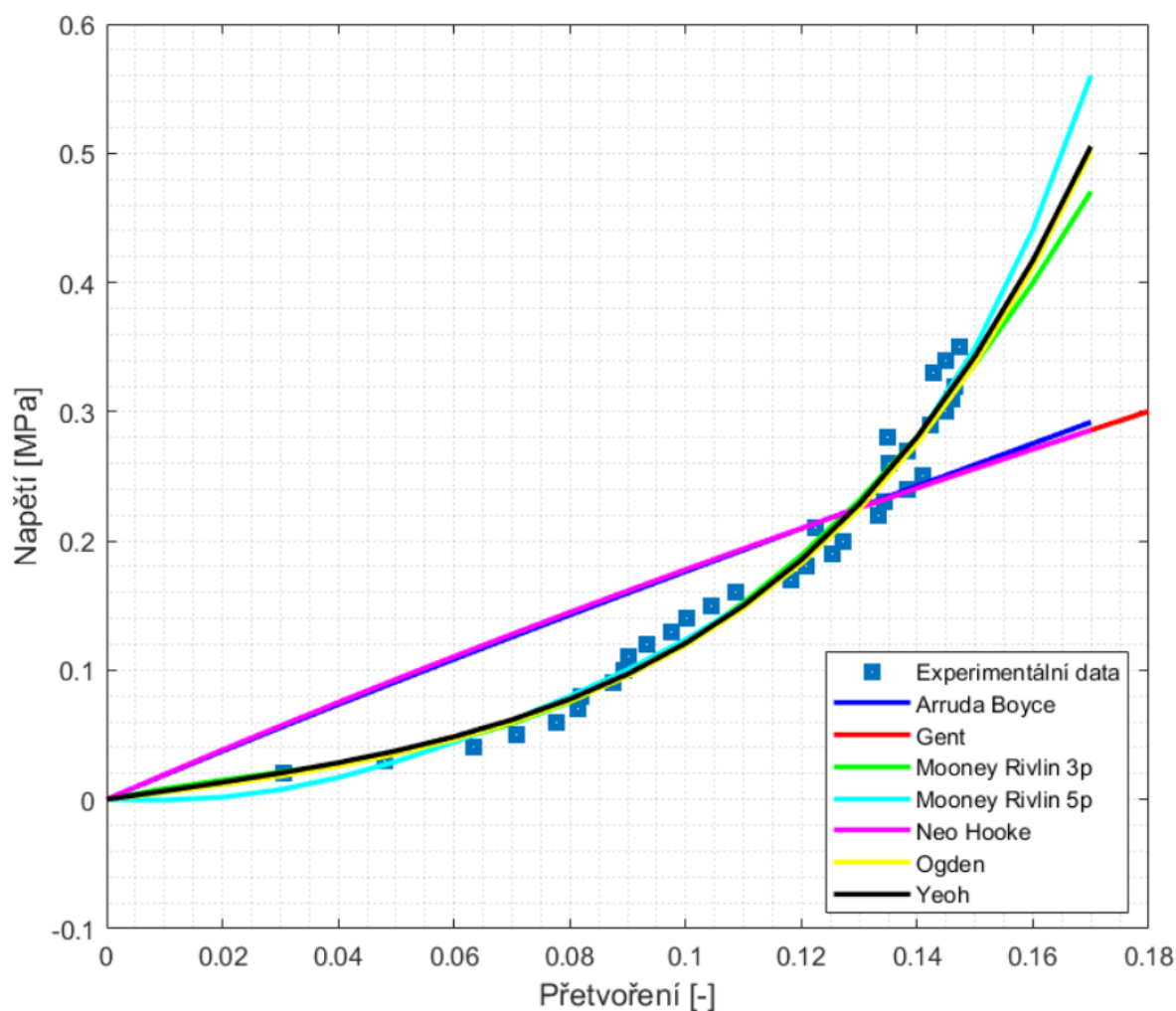
Při výběru konstitutivního vztahu není rozhodující pouze jeho schopnost dobře popsat naměřená data při určitém typu napjatosti, ale také schopnost predikovat odezvu při jiných deformačně napěťových vztazích. Abychom dostatečně kvalitně popsali plochu definující dvojosou napjatost (závislost napětí nebo měrné energie napjatosti na dvou složkách přetvoření), je vhodné provést jak zkoušky jednoosé, tak zkoušky víceosé a všechna tato data aproximovat daným konstitutivním vztahem. Kvůli velikosti a kvalitě aterosklerotických plátů jsou však experimenty omezené na zkoušky jednoosé. V takovémto případě je pak nutné vybrat takový konstitutivní vztah, který bude schopen s dostatečnou přesností predikovat i víceosou napjatost.

K posouzení predikční schopnosti byla uvažována data získaná ze všech naměřených vzorků, tedy na každé hladině napětí byl určen medián přetvoření ze všech křivek. Takto získaná data byla fitována pomocí programu *Hyperfit* [79] dostupnými hyperelastickými izotropními nestačitelnými modely. Výsledné křivky jsou zobrazeny na obrázku 7.1.

Již při prvním pohledu na obrázek 7.1 je zřejmé, že některé modely jsou extrémně nevhodné. Konkrétně se jedná o modely Arruda Boyce, Neo Hooke a Gent, které nejsou schopny zachytit deformační zpevnění typické pro tepennou stěnu. Predikční schopnost bude tedy dále vyšetřována pouze u následujících modelů:

- Mooney Rivlin tříparametrický
- Mooney Rivlin pětparametrický

- Ogden prvního řádu
- Yeoh třetího řádu



Obrázek 7.1: Aproximace experimentálních dat pomocí různých hyperelastických izotropních modelů.

Hodnoty konstant modelů jsou uvedeny v tabulce 7.1.

| Konstanty      | Mooney-Rivlin 3 | Mooney-Rivlin 5 | Yeoh   | Konstanty      | Ogden  |
|----------------|-----------------|-----------------|--------|----------------|--------|
| $C_{10}$ [MPa] | -2.039          | 1.0             | 0.108  | $\mu_p$ [MPa]  | 0.014  |
| $C_{01}$ [MPa] | 2.197           | -1.027          | 1.441  | $\alpha_p$ [-] | 23.815 |
| $C_{11}$ [MPa] | 5.066           | -1902.865       | 13.102 |                |        |
| $C_{20}$ [MPa] |                 | 867.481         |        |                |        |
| $C_{02}$ [MPa] |                 | 1046.899        |        |                |        |

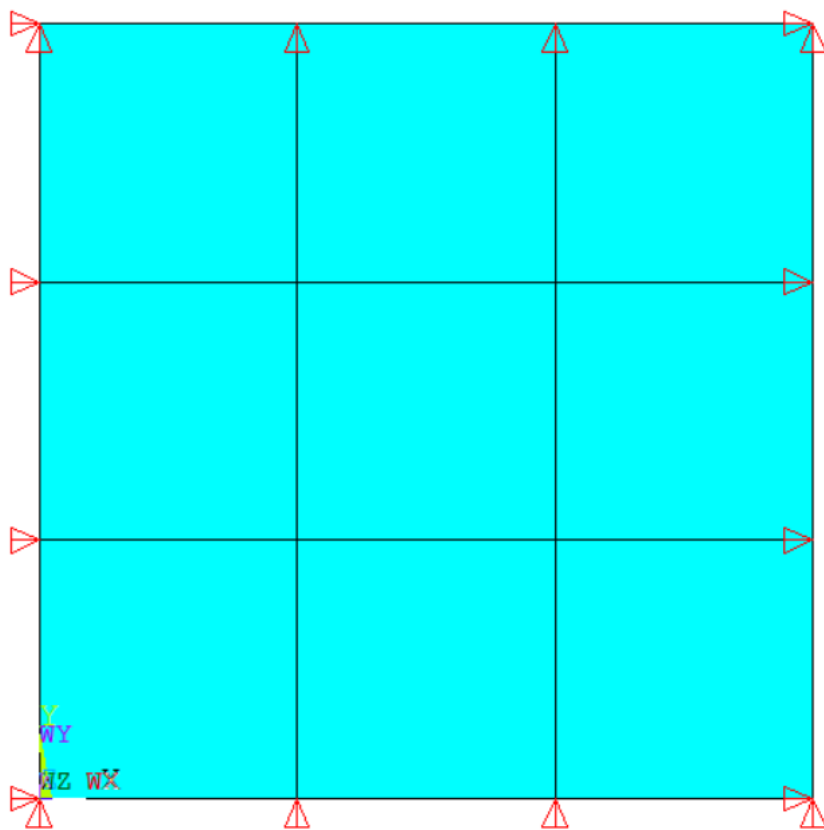
Tabulka 7.1: Hodnoty konstant konstitutivních vztahů pro srovnání predikčních schopností. Konstanty jsou uvedeny dle rovnic 5.18 a 5.22.

## 7.1. FITOVÁNÍ EXPERIMENTÁLNÍCH DAT

Samotná predikční schopnost byla zkoumána v programu ANSYS [80]. Byla vytvořena jednoduchá 2D čtvercová geometrie o velikosti 1x1 mm, na níž byla simulována ekvibiaxiální zkouška: jedné hraně čtverce byly zamezeny posuvy, zatímco protilehlé straně byl předepsán předem definovaný posuv  $u$ , analogicky pak v druhém směru. Geometrie, síť a okrajové podmínky jsou zobrazeny na obrázku 7.2. Simulace byly provedeny pro posuvy  $u = 0.05, 0.1$  a  $0.15$  mm, odpovídající 5, 10 a 15 % deformace. Odpovídající experimentální hodnoty napětí ve výše uvedených přetvořeních  $u$  byly přepočteny ze smluvního na Cauchyho napětí, za předpokladu nestlačitelnosti materiálu, pomocí následujícího vztahu:

$$\sigma_i = \tau_i \cdot \lambda_i \quad (7.1)$$

Jelikož lze při dvouosé napjatosti předpokládat asi dvojnásobné napětí ve srovnání s napjatostí jednoosou, byly dvojnásobky výše vypočtených napětí uvažovány jako *napětí očekávané*. Predikční schopnost modelů pak byla posuzována na základě srovnání napětí ze simulace s napětím očekávaným. Výsledky ze simulací jsou uvedeny v tabulce 7.2.



Obrázek 7.2: Geometrie, síť a okrajové podmínky pro vyšetřování predikčních schopností.

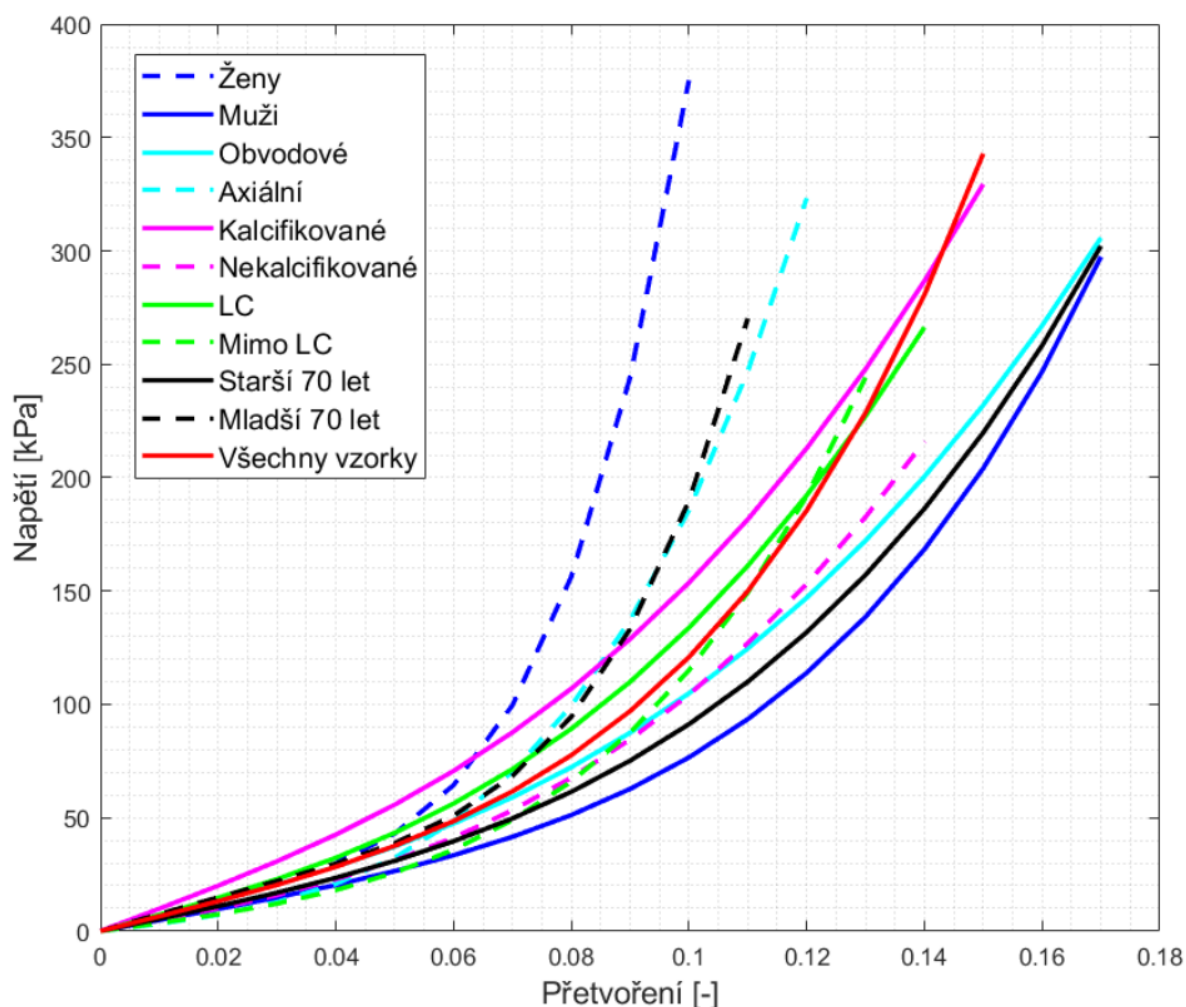
| Posuv $u$ | Očekávané $\sigma$<br>[kPa] | Moon.-Riv. 3<br>[kPa] | Moon.-Riv. 5<br>[kPa] | Yeoh<br>[kPa] | Ogden<br>[kPa] |
|-----------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------|----------------|
| 0.05      | 73.829                      | 384.831               | 8299.14               | 121.93        | 43.375         |
| 0.1       | 220.277                     | 1943.01               | 119847                | 866.356       | 135.337        |
| 0.15      | 788.739                     | 5469.11               | 560976                | 3872.29       | 390.505        |

Tabulka 7.2: Očekávané a vypočítané Cauchy napětí pro ekvibiaxiální zkoušku.

Z výsledků je zřejmé, že jak tříparametrická, tak pětíparametrická forma Mooney Rivlin vztahu jsou extrémně nevhodné. Napětí vypočítané za použití těchto dvou modelů jsou řádově odlišná od očekávaného napětí, je tedy jasné, že predikční schopnost těchto modelů je téměř nulová. Pětíparametrická forma má navíc další problém. Součet prvních dvou konstant u Mooney-Rivlin modelu je roven počátečnímu modulu pružnosti. Z tabulky 7.2 je zřejmé, že u pětíparametrické formy je počáteční modul pružnosti záporný, což dále přispívá k jeho nevhodnosti při predikci.

Ve srovnání s napětím očekávaným model Ogden napětí spíše podceňuje, což může mít významné důsledky na vyhodnocení napětí v karotickém plátu. Přestože model Yeoh očekávané napětí několikanásobně nadhodnocuje, zejména pak ve vyšších deformacích, byl i vzhledem k četnějšímu využití v odborné literatuře upřednostněn před modelem Ogden.

### 7.1.2. Použité modely materiálu



Obrázek 7.3: Materiálové vlastnosti popsané pomocí modelu Yeoh třetího řádu pro všechna data.

## 7.1. FITOVÁNÍ EXPERIMENTÁLNÍCH DAT

Při aproximaci naměřených dat modelem materiálu Yeoh třetího řádu bylo dodrženo rozdělení podle skupin uvedených v tabulce 6.2. K získání materiálových konstant byl opět využit program *Hyperfit*. Kvalita fitu byla hodnocena podle koeficientu determinace  $R^2$ , přičemž u většiny skupin přesahovala hodnotu 0.96, pouze u skupiny „nekalifikované“ a „mimo LC“ klesla hodnota na 0.90. Vzhledem k povaze tkáně a rozptylu dat z ní plynoucí však lze i takovýto fit považovat za poměrně kvalitní. Výsledné deformačně - napěťové odezvy jsou zobrazeny na obrázku 7.3, příslušné konstanty modelu jsou pak uvedeny v tabulce 7.3.

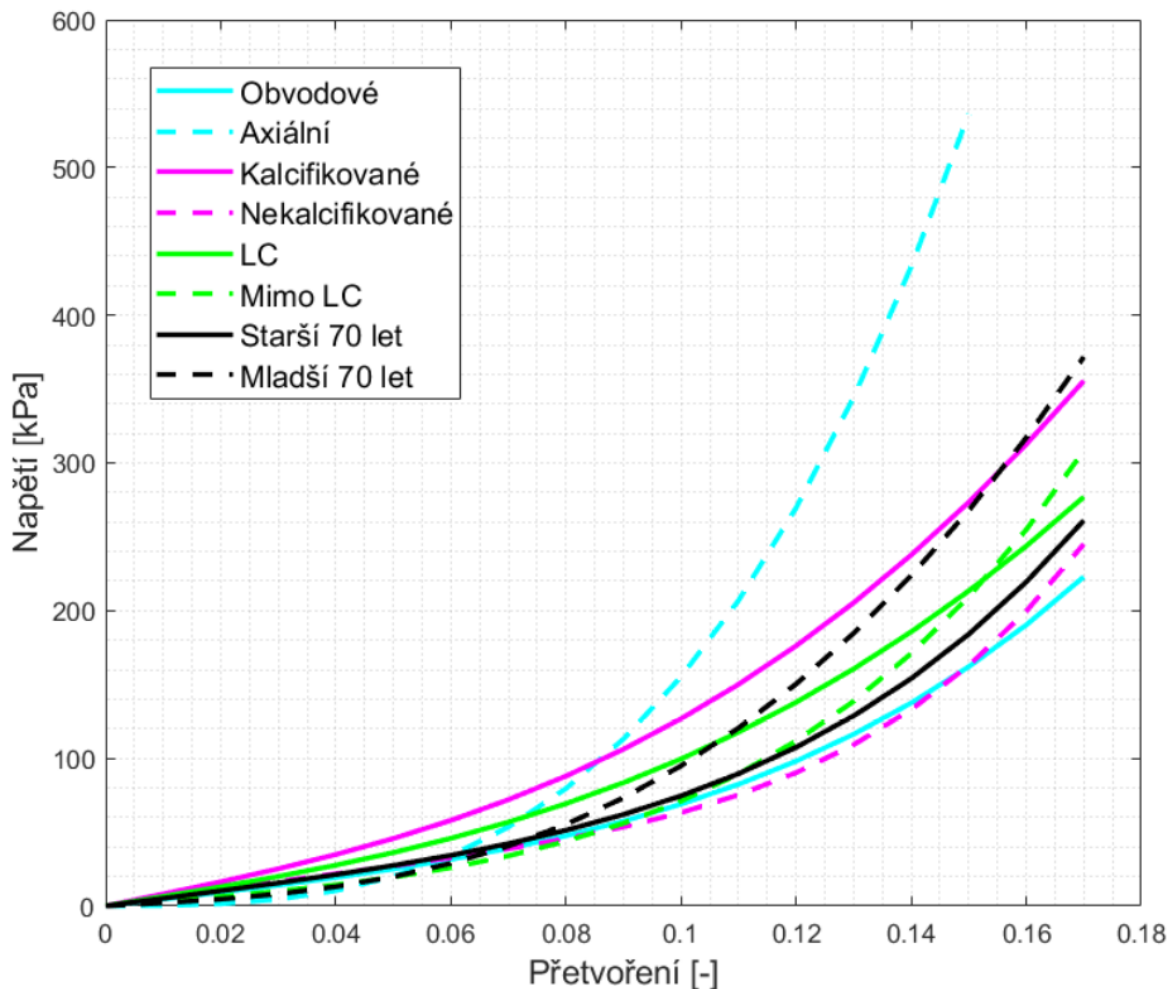
| Skupina         | $C_{10}$ [kPa] | $C_{20}$ [kPa] | $C_{30}$ [kPa] |
|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| Muži            | 80.945         | 712.870        | 7924.59        |
| Ženy            | 115.823        | -312.303       | 246657.906     |
| Obvodové        | 109.556        | 1420.205       | 867.391        |
| Axiální         | 51.480         | 3944.584       | 27512.395      |
| LC              | 119.172        | 2224.132       | 0.01           |
| Mimo LC         | 58.083         | 2034.094       | 15735.794      |
| Kalcifikované   | 165.083        | 2053.698       | 0.1            |
| Nekalcifikované | 80.558         | 1952.072       | 0.1            |
| Starší 70 let   | 90.217         | 1210.805       | 3477.291       |
| Mladší 70 let   | 127.007        | -850.059       | 105315.205     |
| Všechny vzorky  | 108.414        | 1441.183       | 13101.694      |

Tabulka 7.3: Materiálové konstanty modelu Yeoh třetího řádu. Rozdělení do skupin je uvedeno v tabulce 6.2.

Postup byl analogicky opakován i pouze pro mužskou skupinu. Výsledné odezvy jsou zobrazeny na obrázku 7.4, příslušné materiálové konstanty v tabulce 7.4.

| Skupina         | $C_{10}$ [kPa] | $C_{20}$ [kPa] | $C_{30}$ [kPa] |
|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| Obvodové        | 76.060         | 746.123        | 3295.522       |
| Axiální         | 1.0            | 4589.359       | 10010.42       |
| LC              | 106.963        | 1328.829       | 0.01           |
| Mimo LC         | 50.904         | 1107.957       | 6865.901       |
| Kalcifikované   | 134.501        | 1724.114       | 0.01           |
| Nekalcifikované | 94.202         | -75.219        | 10672.697      |
| Starší 70 let   | 85.282         | 651.415        | 5961.838       |
| Mladší 70 let   | 32.953         | 2490.488       | 0.01           |

Tabulka 7.4: Materiálové konstanty modelu Yeoh třetího řádu pouze pro mužskou kohortu.



Obrázek 7.4: Materiálové vlastnosti popsané pomocí modelu Yeoh třetího řádu pro mužskou skupinu.

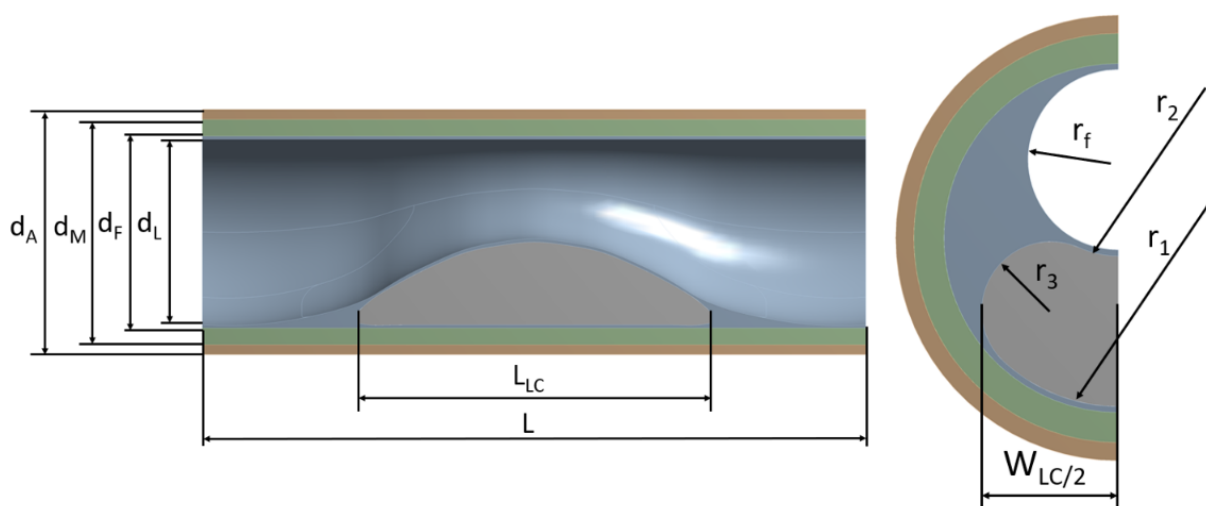
Jelikož výše zpracovaná data odpovídají pouze vlastnostem fibrózního krytu a intimy s medií, bylo nutné ostatní materiály vyhledat v literatuře. Konkrétně se jedná o adventicii a nekrotické jádro. Jejich materiálové vlastnosti jsou uvedeny v tabulce 7.5. Materiálová data popisující vlastnosti nekrotického jádra byla převzata z [55]. Data pro adventicii byla získána z deformačně-napětových křivek uvedených v [81], přičemž výsledné konstanty modelu Yeoh 3. řádu jsou převzaty z [82].

| Typ tkáně        | Model        | Konstanty [kPa] | Hodnota |
|------------------|--------------|-----------------|---------|
| Adventicie       | Yeoh 3. řádu | $C_{10}$        | 10      |
|                  |              | $C_{20}$        | 0       |
|                  |              | $C_{30}$        | 10422   |
| Nekrotické jádro | Neo-Hooke    | $C_{10}$        | 1       |

Tabulka 7.5: Modely materiálu a příslušné konstanty pro adventicii a nekrotické jádro.

## 7.2. Použitá geometrie

Pro ověření vlivu materiálu na napjatost v aterosklerotické tepně byl proveden MKP výpočet na idealizované geometrii. Model geometrie byl převzat z [83], upravena byla pouze tloušťka medie tak, aby tloušťka jednotlivých vrstev více odpovídala realitě. Použitá geometrie je zobrazena na obrázku 7.5, hodnoty jednotlivých rozměrů jsou pak popsány v tabulce 7.6. Rozměry byly voleny tak, aby odpovídaly průměru typické společné karotidy. Model je symetrický, nekrotické jádro je umístěno v polovině délky tepny.



Obrázek 7.5: Schématické znázornění použité geometrie. Adventicie je na obrázku znázorněna oranžově, medie barvou zelenou, fibrózní tkáň modře a lipidové (nekrotické) jádro šedě.

| Popis                             | Označení   | Hodnota [mm] |
|-----------------------------------|------------|--------------|
| Vnější průměr adventicie          | $d_A$      | 7.4          |
| Vnější průměr medie               | $d_M$      | 6.8          |
| Vnější průměr fibrózního krytu    | $d_F$      | 5.8          |
| Průměr lumen                      | $d_L$      | 5.6          |
| Délka lipidového jádra            | $L_{LC}$   | 10           |
| Poloměr v místě maximální stenózy | $r_f$      | 1.5          |
| Vnější poloměr zaoblení LC        | $r_1$      | 5.6          |
| Vnitřní poloměr zaoblení LC       | $r_2$      | 3.2          |
| Poloměr zaoblení boku LC          | $r_3$      | 2.3          |
| Polovina šířky LC                 | $W_{LC/2}$ | 2.27         |
| Délka celé tepny                  | $L$        | 20           |

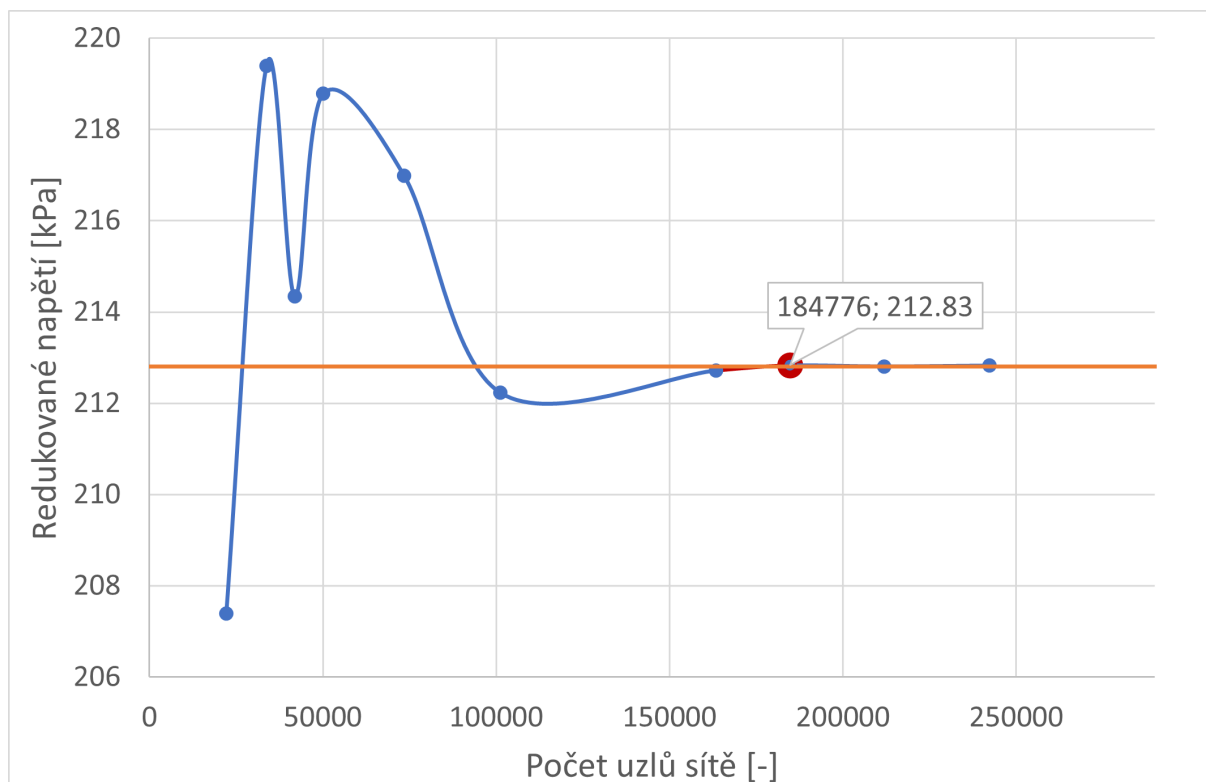
Tabulka 7.6: Rozměry pro idealizovanou geometrii ateromu na obrázku 7.5.



### 7.3. Nastavení simulace

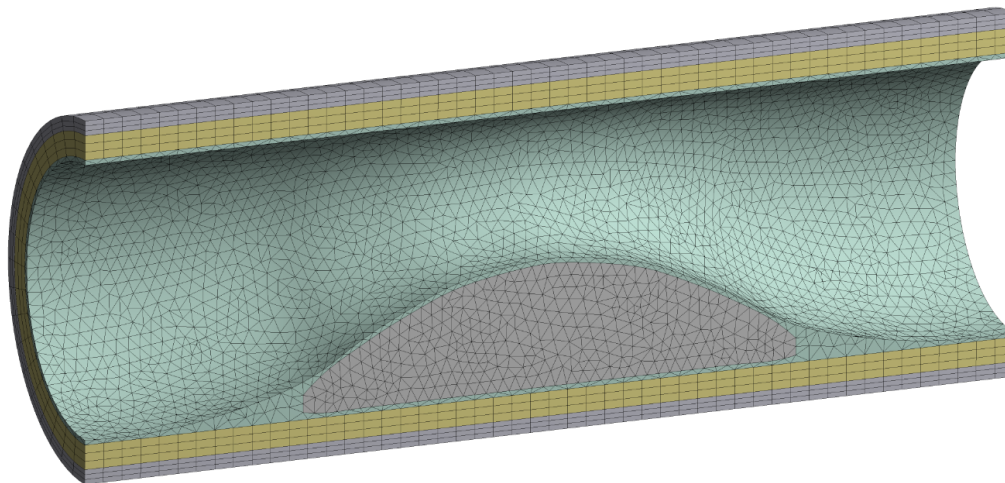
#### 7.3.1. Konvergence sítě

Pro adventicii a medii byla použita metoda *face meshing* a kvadratické prvky SOLID186, zatímco pro nekrotické jádro a fibrózní kryt byly voleny prvky čtyřstěnné. Pro vyšetření konvergence sítě byla zmenšována velikost prvků nekrotického jádra a fibrózního krytu. Výpočet byl proveden pro model materiálu získaný ze všech vzorků. Sledovanou veličinou bylo maximální redukované Misesovo napětí. Závislost napětí na počtu uzlů sítě je zobrazena na obrázku 7.6.



Obrázek 7.6: Závislost maximálního redukovaného Misesova napětí na počtu uzlů sítě.

Jako konečná síť byla volena síť s velikostí prvku 0.25 mm, odpovídající 184776 uzlů. Požadavky na přesnost sítě by pravděpodobně splňovala i síť s nižším počtem uzlů, nicméně vzhledem k poměrně nízkému výpočtovému času byla zvolena síť jemnější. Výsledná síť je zobrazena na obrázku 7.7.



Obrázek 7.7: Zobrazení výsledné výpočtové sítě.

#### 7.3.2. Okrajové podmínky

Jelikož se jedná pouze o polovinu válcového modelu, bylo nutné aplikovat symetrickou okrajovou podmínku, tedy na plochách symetrie byly zamezeny posuvy kolmo k rovině řezu. Na koncích tepny bylo zamezeno axiálním a tangenciálním posuvům, radiální posuvy zůstaly volné, aby byla umožněna deformace v tomto směru odpovídající realitě. Tepny jsou v těle axiálně předepjaté [84], což má významný vliv na napjatost. Bylo však dokázáno, že toto předpětí s věkem rapidně klesá [85]. Většina pacientů, od nichž pocházely vzorky zkoumané v této práci, je starší 60 let, lze tedy u nich předpokládat předpětí velmi nízké a proto je zanedbání axiálního předpětí oprávněné.

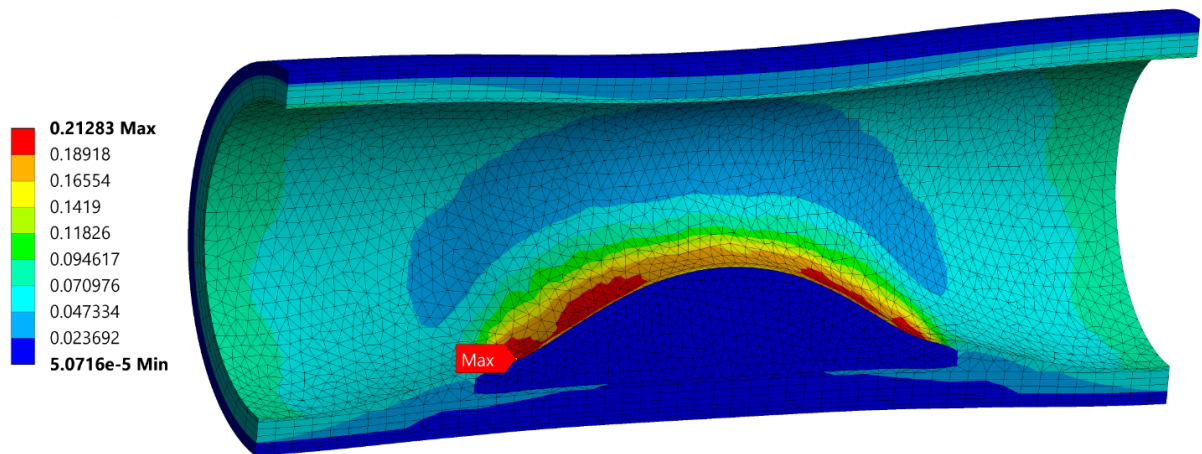
Vnitřní povrch tepny byl zatěžován statickým tlakem 12 kPa, který odpovídá střednímu arteriálnímu tlaku (MAP).

Jelikož se jedná o nelineární výpočet, byly povoleny velké deformace. Výpočet byl řízen pomocí subkroků. Bylo voleno počátečních 40 subkroků, minimální počet byl omezen na 10, maximální na 400.

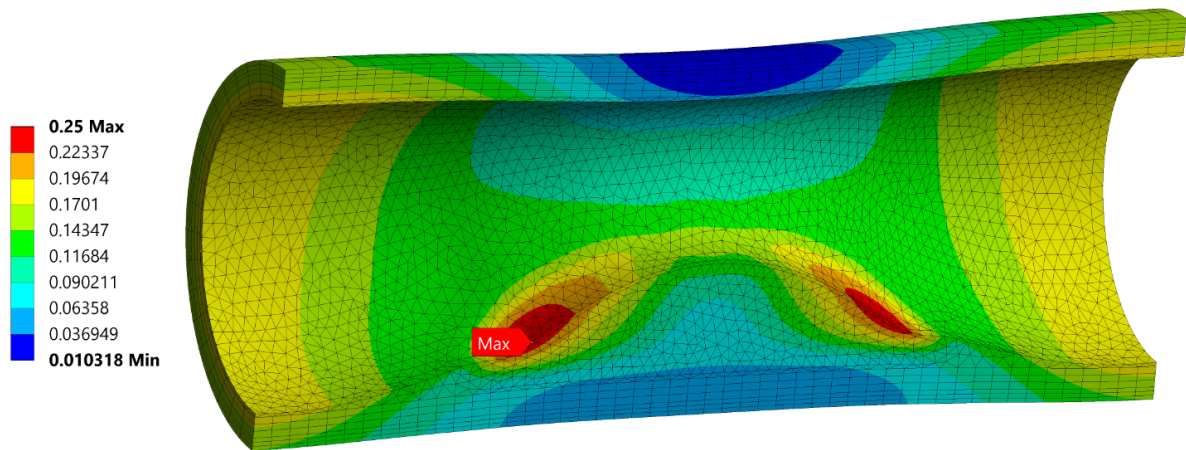
#### 7.3.3. Diskuze výsledků a omezení

V rámci výpočtu byly porovnávány různé modely materiálu. Materiály adventicie a nekrotického jádra jsou neměnné, uvedené v tabulce 7.5. Ve výpočtech se mění pouze materiál medie a fibrózního krytu, konstitutivní modely jsou vykresleny na obrázku 7.3, příslušné hodnoty konstant jsou uvedeny v tabulce 7.3. Při přípravě vzorků je snaha fibrózní kryt odstranit, ovšem ne vždy se to podaří. Vzhledem k uvedené skutečnosti a faktu, že vzorků čisté fibrózní tkáně se podařilo získat pouze 12, byl volen stejný konstitutivní model pro medii i fibrózní kryt. Výpočet byl proveden jak pro všechny vzorky rozdělené podle jednotlivých faktorů, tak pro pouze mužskou skupinu.

Ilustrativní příklad rozložení redukovaného Misesova napětí a celkové deformace jsou zobrazeny na obrázcích 7.8 a 7.9.



Obrázek 7.8: Rozložení redukovaného Misesova napětí.



Obrázek 7.9: Rozložení celkové deformace.

Z obrázků je vidět, že nejvyšší napětí je koncentrováno ve fibrózním krytu, konkrétně v okolí paty nekrotického jádra. Toto nejvíce namáhané místo je v souladu s výsledky zjištěnými v [86] a potvrzuje obecně předpokládaný fakt, že k ruptuře plátu dochází právě ve fibrózním krytu.

K největší deformaci dochází opět v patě nekrotického jádra a její velikost se značně liší s použitým konstitutivním modelem. Z výše uvedeného lze také usoudit, že také materiál nekrotického jádra může mít zásadní vliv na napjatost uvnitř aterosklerotického plátu, protože jeho tuhost přímo ovlivňuje velikost deformace. K ověření tohoto tvrzení by bylo vhodné provést citlivostní analýzu, ta však není součástí této práce.

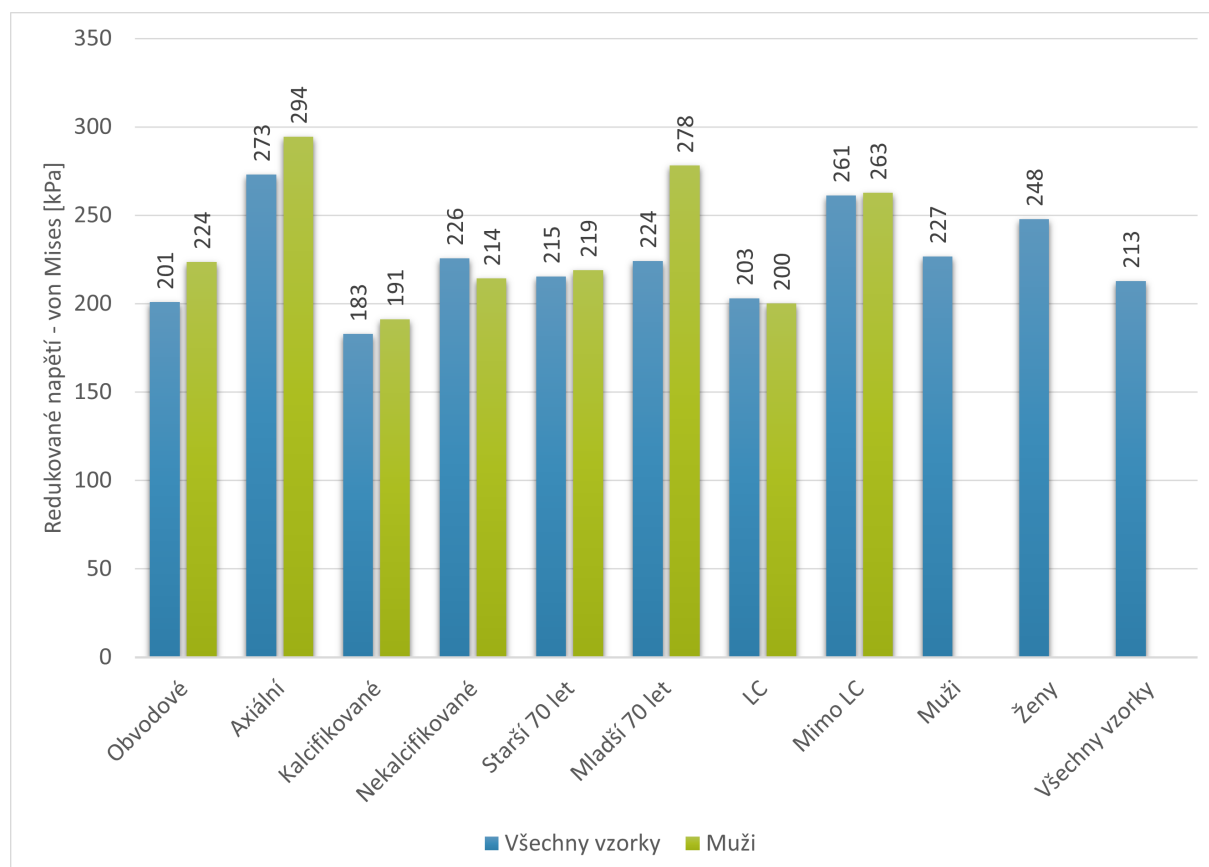
Výsledky maximálního redukovaného Misesova napětí v závislosti na konstitutivním modelu jsou zobrazeny na obrázku 7.10. Výpočet potvrdil fakt, že volba konstitutivního modelu má vliv na velikost napětí uvnitř plátu. Z grafu lze vyzorovat několik skutečností. MKP výpočet potvrdil rozdíl mezi ženskými a mužskými vzorky, přičemž napětí pro ženy je vyšší, než pro muže. To je v souladu s vyšší tuhostí materiálové křivky pro

### 7.3. NASTAVENÍ SIMULACE

ženskou skupinu (obrázek 7.3). Je zřejmé, že nejvyšší napětí se objevuje pro model materiálu získaný z axiálních vzorků. Tento výsledek tedy může poukazovat na fakt, že tuhost vzorků v axiálním směru je vyšší, než ve směru obvodovém a nelze tedy vyloučit možnou anizotropii i když její statistická významnost nebyla potvrzena. U zdravé tepny jsou kolagenní vlákna typicky uspořádána v obvodovém směru a při vyšších deformacích dochází k významnému zpevnění (kapiola 3.2.1), což je v rozporu s výše získanými výsledky. Uspořádání kolagenu v aterosklerotických plátech je tedy dosud neobjasněným problémem a mělo by být předmětem dalšího výzkumu.

Napětí ze vzorků získaných přímo z pod lipidového jádra je v případě obou skupin nižší, než u vzorků získaných mimo LC. To může být způsobeno skutečností, že u vzorků odebraných mimo LC se ve většině případů jedná o intimu (popřípadě s částí medie) s FC, tedy o počáteční stupně aterosklerózy. V takovémto případě je velmi obtížné fibrózní kryt odstranit bez poškození vzorku, proto byl testován jako celek. Naopak vzorky odebrané z pod LC už žádné FC neobsahují, protože jsou pokryté lipidy, které byly i s případným FC odstraněny. Z toho vyplývá, že vzorky „mimo LC“ mohou být významně ovlivněny přítomností FC, které je složeno převážně z výrazně tužšího kolagenu a napětí v plátu je tedy vyšší.

Co se týče porovnávání skupin rozdělených podle věku jsou rozdíly v napětích v případě všech vzorků minimální. V případě mužské skupiny lze pozorovat výrazně vyšší napětí u mladších pacientů.



Obrázek 7.10: Hodnoty maximálního redukovaného Misesova napětí pro všechny vzorky a pro mužskou skupinu.

## 7. VÝPOČTOVÉ MODELOVÁNÍ TEPNY S ATEROMEM

Ve výpočtu byla zavedena řada omezení. V první řadě se jedná o zjednodušenou, idealizovanou geometrii aterosklerotického plátu. Skutečná geometrie může být značně odlišná u každého jedince (obrázek 6.3), vypočtená napětí tedy neodpovídají skutečné fyziologické zátěži, výpočet slouží hlavně k porovnání rozdílů při použití různých materiálových modelů.

Dalším zjednodušením je také použití izotropního modelu. I když nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi obvodovými a axiálními vzorky, použití izotropního modelu nemusí být vhodnou volbou. Rozdíly mezi izotropním modelem aproximovaným na axiální a obvodové vzorky ukazují, že anizotropie může být významná, ale v praxi je často překryta velkým rozptylem vlastností mezi pacienty.

Nejzávažnějším omezením je získání modelů pouze z jednoosých zkoušek. To je však dáno samotnou podstatou tkáně a nemožností tak provést dvouosé zkoušky, které by výrazným způsobem pomohly upřesnit materiálová data vstupující do výpočtů.

## 8. Závěr

Tato práce se zabývá navržením konstitutivního modelu pro aterosklerotickou tkáň krční tepny na základě tahových zkoušek. Za tímto účelem byla provedena rešerše současných postupů při mechanických zkouškách karotid, z níž vyplynulo, že u tkáně s ateromem je nutné se omezit pouze na tahové zkoušky jednoosé.

Následně byl popsán postup získání a testování vzorků z aterosklerotických plátů odebraných při standardní endarterektomii. Jednoosá tahová zkouška byla provedena na speciálně upraveném testovacím tahovém stroji, přičemž vzorky byly ponořeny ve fyziologickém roztoku a zahřáté na 37°C. Celkem byly odebrány pláty od 43 pacientů, z nichž se podařilo odseparovat a otestovat 141 zkušebních vzorků. Vzhledem k značnému rozptylu byla experimentálně naměřená data rozdělena podle faktorů zjistitelných *in vivo* na binární skupiny, na nichž byla provedena statistická analýza. Cílem bylo zjištění statisticky významného rozdílu v rámci každé dvojice. Jako významný faktor se ukázalo být pohlaví ( $p < 0.05$ ), naopak orientace vzorku nebyla prokázána jako významná. U ostatních faktorů jako je věk, přítomnost kalcifikací a místo odběru vzorku jsou výsledky neprůkazné. Porovnávány byly také počáteční a koncové moduly pružnosti. Výsledky potvrdily rozdíl mezi ženskou a mužskou skupinou, navíc poukázaly na rozdíl v počátečním modulu pružnosti u vzorků rozdělených dle věku. Tento výsledek je v souladu s tvrzením, že s věkem v tepnách ubývá elastinu.

Z experimentálních dat byly získány konstitutivní parametry pro jednotlivé skupiny 3-parametrického modelu Yeoh. Vliv těchto modelů na napjatost byl porovnáván pomocí MKP výpočtu na 3D idealizované geometrii karotidy s ateromem. Výsledky byly hodnoceny dle maximálního redukovaného Misesova napětí a potvrdily, že model materiálu má podstatný vliv na napjatost uvnitř tepny. Významný rozdíl byl nalezen zejména při porovnání axiálních a obvodových vzorků, což značí, že anizotropie vlastností u jednotlivých pacientů může být podstatným faktorem. Získané hodnoty napětí však vzhledem k zjednodušené geometrii nemohou odpovídat fyziologickému stavu, pro získání reálných hodnot napětí je nutné získat více informací o materiálu hlavně z hlediska histologického, stejně tak by bylo vhodné výpočet provádět na reálné geometrii specifické pro každého pacienta. Výše uvedené skutečnosti však pouze potvrzují, že výpočet napětí uvnitř aterosklerotických karotid je stále nevyřešený problém a měl by být předmětem dalšího výzkumu.

# Seznam použitých zdrojů

- [1] TROJAN, Stanislav. *Lékařská fyziologie*. Vyd. 4., přeprac. a dopl. Praha: Grada, **2003**. ISBN 80-247-0512-5
- [2] In: *VectorStock* [online] [cit. 2020-11-11]. Dostupné z: <https://www.vectorstock.com/royalty-free-vector/blood-flow-in-human-circulatory-system-vector-1855308>
- [3] ROSS, Michael H. a Wojciech PAWLINA. *Histology: a text and atlas : with correlated cell and molecular biology*. Seventh edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, [2016]. ISBN 978-1-4511-8742-7.
- [4] OPENSTAX. *Anatomy and Physiology* [online]. **2018** [cit. 2020-12-11]. Dostupné z: <https://openstax.org/details/books/anatomy-and-physiology>.
- [5] KRAJÍČEK, Milan. *Chirurgická a intervenční léčba cévních onemocnění*. Praha: Grada, **2007**. ISBN 978-80-247-0607-8.
- [6] ČÍHÁK, Radomír. *Anatomie 3*. Třetí, upravené a doplněné vydání. Grada Publishing, **2016**. ISBN 978-80-247-5636-3.
- [7] ] O'CONNELL, M. K., S. MURTHY, S. PHAN, Ch. XU, J. BUCHANAN, R. SPILKER, R. L. DALMAN, Ch. K. ZARINS, W. DENK a Ch. A. TAYLOR. The three-dimensional micro-and nanostructure of the aortic medial lamellar unit measured using 3D confocal and electron microscopy imaging. *Matrix Biology*. **2008**, roč. 27, č. 3, s. 171–181.
- [8] BURŠA, Jiří. *Studijní opory* [online]. 2017 [cit. 2021-02-03]. Dostupné z: <http://www.old.umt.fme.vutbr.cz/jbursa/>.
- [9] NOVÁK, Kamil. *Analýza vlivu uspořádání kolagenu na mechanické vlastnosti tepen*. Brno, 2018. Dizertační práce. Vysoké učení technické v Brně.
- [10] SINGH, Charanpreet, Cynthia WONG a Xungai WANG. Medical Textiles as Vascular Implants and Their Success to Mimic Natural Arteries. *Journal of Functional Biomaterials*, **2016**, 6(3), 500-525. ISSN 2079-4983. Dostupné z: <http://search.proquest.com/docview/1721937716/>
- [11] DƯƠNG, M. tuấn, N. huynh NGUYỄN, T. ngọc TRẦN, R.h. TOLBA a M. STAAT. Influence of refrigerated storage on tensile mechanical properties of porcine liver and spleen. *International Biomechanics* [online]. Taylor Francis, **2015**, 2(1), 79-88 [cit. 2021-02-03]. DOI: 10.1080/23335432.2015.1049295.
- [12] ROACH, M. R.; BURTON, A. C. *The reason for the shape of the distensibility curves of arteries*. Can. J. Biochem. Physiol. **1957**, 35, 681–690.
- [13] ALDONS J. LUSIS. Atherosclerosis. *Nature* [online]. Nature Publishing Group, 2000, **407**(6801), 233. ISSN 0028-0836.



- [14] HROMADOVÁ, Danica. *Kardiovaskulární onemocnění: (primární a sekundární prevence)*. Brno: Neptun, 2004. ISBN 80-902-8968-1.
- [15] OŠTÁDAL, Bohuslav a Martin VÍZEK. *Patologická fyziologie srdce a cév*. Praha: Karolinum, **2003**. ISBN 80-246-0597-X
- [16] Pathologia: Atherosclerosis and atheroma. *The university of Edinburgh* [online]. **2020** Dostupné z: <https://pathologia.ed.ac.uk/topic/atherosclerosis-and-atheroma/>
- [17] FALK, Erling. Pathogenesis of Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. 2006, **47**(8)C7-C12 [cit. 2021-02-02]. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.09.068. ISSN 07351097. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S073510970502872X>
- [18] STARY, H.C., 2000 *Natural History and Histological Classification of Atherosclerotic Lesions*. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 20,1177 - 1178.
- [19] AKYILDIZ, Ali C, Lambert SPEELMAN a Frank J.H GIJSEN. Mechanical properties of human atherosclerotic intima tissue. *Journal of biomechanics* [online]. Elsevier, 2014, **47**(4), 773-783. ISSN 0021-9290. Dostupné z: doi:10.1016/j.jbiomech.2014.01.019
- [20] NICOLAIDES, Andrew N., Maura GRIFFIN, Stavros K. KAKKOS, George GEROULAKOS, Efthymoulos KYRIACOU a Niki GEORGIU. Ultrasonic Characterization of Carotid Plaques. ABURAHMA, Ali F. a John J. BERGAN. *Noninvasive Vascular Diagnosis*. London: Springer, **2007**, 127 - 148. ISBN 978-1-84628-446-5.
- [21] MAHER, Eoghan, Arthur CREANE, Sherif SULTAN, Niamh HYNES, Caitríona LALLY a Daniel J. KELLY. Tensile and compressive properties of fresh human carotid atherosclerotic plaques. *Journal of Biomechanics* [online]. 2009, **42**(16), 2760-2767. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2009.07.032. ISSN 00219290. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021929009004795>
- [22] CUNNANE, Eoghan M., John J.E. MULVIHILL, Hilary E. BARRETT, Mairead M. HENNESSY, Eamon G. KAVANAGH a Michael T. WALSH. Mechanical properties and composition of carotid and femoral atherosclerotic plaques: A comparative study. *Journal of Biomechanics* [online]. 2016, **49**(15), 3697-3704. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2016.09.036. ISSN 00219290. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021929016310478>
- [23] HARRIS, Mark. The metabolic syndrome. *Australian Family Physician*. 2013, **42**(8), 524-527.
- [24] ŽÁK, Aleš a Jaroslav MACÁŠEK. *Ateroskleróza: nové pohledy*. Praha: Grada, **2011**. ISBN 978-80-247-3052-3.
- [25] GAVORNÍK, Peter. *Ateroskleróza a iné choroby tepien*. Bratislava: Vydavateľstvo Univerzity Komenského, **1999**. ISBN 80-223-1422-6.

- [26] LEE, R T, A J GRODZINSKY, E H FRANK, R D KAMM a F J SCHOEN. Structure-dependent dynamic mechanical behavior of fibrous caps from human atherosclerotic plaques. *Circulation* [online]. 1991, **83** (5), 1764-1770 DOI: 10.1161/01.CIR.83.5.1764. ISSN 0009-7322. Dostupné z: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.83.5.1764>
- [27] MAHER, Eoghan, Arthur CREANE, Sherif SULTAN, Niamh HYNES, Caitríona LALLY a Daniel J. KELLY. Inelasticity of Human Carotid Atherosclerotic Plaque. *Annals of Biomedical Engineering* [online]. 2011, **39**(9), 2445-2455. DOI: 10.1007/s10439-011-0331-4. ISSN 0090-6964. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10439-011-0331-4>
- [28] ZEMÁNEK, Miroslav, Jiří BURŠA a Michal DĚTÁK. Biaxial tension tests with soft tissues of arterial wall. *Engineering mechanics*. 2009, **16** 3-11. ISSN 1805-8256.
- [29] CHAI, Chen-Ket, Ali C. , Lambert SPEELMAN, Frank J.H. GIJSEN, Cees W.J. OOMENS, Marc R.H.M. VAN SAMBEEK, Aad VAN DER LUGT a Frank P.T. BAAIJENS. Local axial compressive mechanical properties of human carotid atherosclerotic plaques—characterisation by indentation test and inverse finite element analysis. *Journal of Biomechanics* [online]. 2013, **46**(10), 1759-1766. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2013.03.017. ISSN 00219290. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021929013001334>
- [30] CHAI, Chen-Ket, Lambert SPEELMAN, Cees W.J. OOMENS a Frank P.T. BAAIJENS. Compressive mechanical properties of atherosclerotic plaques—Indentation test to characterise the local anisotropic behaviour. *Journal of Biomechanics* [online]. 2014, **47**(4), 784-792. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2014.01.018. ISSN 00219290. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021929014000475>
- [31] COX, Martijn A.J, Niels J.B DRIESSEN, Ralf A BOERBOOM, Carlijn V.C BOUTEN a Frank P.T BAAIJENS. Mechanical characterization of anisotropic planar biological soft tissues using finite indentation: Experimental feasibility. *Journal of biomechanics* [online]. Elsevier, 2008, **41**(2), 422-429. ISSN 0021-9290. Dostupné z: [doi:10.1016/j.jbiomech.2007.08.006](https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2007.08.006)
- [32] BARRETT, S.R.H., M.P.F. SUTCLIFFE, S. HOWARTH, Z-Y. LI a J.H. GILLARD. Experimental measurement of the mechanical properties of carotid atherothrombotic plaque fibrous cap. *Journal of Biomechanics* [online]. 2009, **42**(11), 1650-1655. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2009.04.025. ISSN 00219290. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021929009002309>
- [33] EBENSTEIN, Donna M., Dezba COUGHLIN, Joan CHAPMAN, Cheng LI a Lisa A. PRUITT. Nanomechanical properties of calcification, fibrous tissue, and hematoma from atherosclerotic plaques. *Journal of Biomedical Materials Research Part A* [online]. 2009, **91A**(4), 1028-1037. DOI: 10.1002/jbm.a.32321. ISSN 15493296. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/jbm.a.32321>
- [34] CAHALANE, Rachel M, Hilary E BARRETT, Julie M O'BRIEN, Eamon G KAVANAGH, Michael A MOLONEY a Michael T WALSH. Relating the mechanical properties of atherosclerotic calcification to radiographic density: A nanoindentation

- approach. *Acta biomaterialia* [online]. Elsevier, 2018, **80**, 228-236. ISSN 1742-7061. Dostupné z: doi:10.1016/j.actbio.2018.09.010
- [35] HEILAND, Vincent M, Caroline FORSELL, Joy ROY, Ulf HEDIN a T.Christian GASSER. Identification of carotid plaque tissue properties using an experimental-numerical approach. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials* [online]. Elsevier, 2013, **27**, 226-238. ISSN 1751-6161. Dostupné z: doi:10.1016/j.jmbbm.2013.05.001
- [36] BARRETT, H.E., E.M. e, E.G. KAVANAGH a M.T. WALSH. Towards the characterisation of carotid plaque tissue toughness: Linking mechanical properties to plaque composition. *Biomaterialia* [online]. **2016**, **43**, 88-100. DOI: 10.1016/j.actbio.2016.07.042. ISSN 17427061. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1742706116303774>
- [37] GUPTA, B S, V A KASYANOV a B S GUPTA. Biomechanics of human common carotid artery and design of novel hybrid textile compliant vascular grafts. *Journal of biomedical materials research*[online]. 1997, **34**(3), 341-349. ISSN 0021-9304. Dostupné z: doi:10.1002/(SICI)1097-4636(19970305)34:3<341::AID-JBM9>3.0.CO;2-K
- [38] SOMMER, Gerhard, Peter REGITNIG, Lukas KÖLTRINGER a Gerhard A. HOLZAPFEL. Biaxial mechanical properties of intact and layer-dissected human carotid arteries at physiological and supraphysiological loadings. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* [online]. 2010, **298**(4), H898-H912. DOI: 10.1152/ajpheart.00378.2009. ISSN 0363-6135. Dostupné z: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.00378.2009>
- [39] KURAL, Mehmet H., Mingchao CAI, Dalin TANG, Tracy GWYOTHER, Jie ZHENG a Kristen L. BILLIAR. Planar biaxial characterization of diseased human coronary and carotid arteries for computational modeling. *Journal of Biomechanics* [online]. 2012, **45**(5), 790-798. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2011.11.019. ISSN 00219290. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021929011007019>
- [40] KAMENSKIY, Alexey V., Iraklis I. PIPINOS, Jason N. MACTAGGART, Syed A. Jaffar KAZMI a Yuris A. DZENIS. Comparative analysis of the biaxial mechanical behavior of carotid wall tissue and biological and synthetic materials used for carotid patch angioplasty. *Journal of Biomechanical Engineering* [online]. American Society of Mechanical Engineers, 2011, **133**(11), 11100. ISSN 0148-0731. Dostupné z: doi:10.1115/1.4005434
- [41] KAMENSKIY, Alexey, Yuris DZENIS, Syed KAZMI, et al. Biaxial mechanical properties of the human thoracic and abdominal aorta, common carotid, subclavian, renal and common iliac arteries. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* [online]. Berlin/Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014, **13**(6), 1341-1359. ISSN 1617-7959. Dostupné z: doi:10.1007/s10237-014-0576-6
- [42] TENG, Zhongzhao, Jiaxuan FENG, Yongxue ZHANG, et al. A uni-extension study on the ultimate material strength and extreme extensibility of atherosclerotic tissue in human carotid plaques. *Journal of biomechanics* [online]. Elsevier, 2015, **48**(14), 3859-3867. ISSN 0021-9290. Dostupné z: doi:10.1016/j.jbiomech.2015.09.037

- [43] TENG, Zhongzhao, Yongxue ZHANG, Yuan HUANG, et al. Material properties of components in human carotid atherosclerotic plaques: A uniaxial extension study. *Acta Biomaterialia* [online]. 2014, **10**(12), 5055-5063. DOI: 10.1016/j.actbio.2014.09.001. ISSN 17427061. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1742706114003791>
- [44] YUAN, Jianmin, Zhongzhao TENG, Jiaxuan FENG, Yongxue ZHANG, Adam J. BROWN, Jonathan H. GILLARD, Zaiping JING a Qingsheng LU. Influence of material property variability on the mechanical behaviour of carotid atherosclerotic plaques: A 3D fluid-structure interaction analysis. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering* [online]. 2015, **31**(8),. ISSN 2040-7939. Dostupné z: doi:10.1002/cnm.2722
- [45] TENG, Zhongzhao, Dalin TANG, Jie ZHENG, Pamela K. WOODARD a Allen H. HOFFMAN. An experimental study on the ultimate strength of the adventitia and media of human atherosclerotic carotid arteries in circumferential and axial directions. *Journal of Biomechanics* [online]. 2009, **42**(15), 2535-2539. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2009.07.009. ISSN 00219290. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002192900900390X>
- [46] HOFFMAN, Allen H, Zhongzhao TENG, Jie ZHENG, et al. Stiffness Properties of Adventitia, Media, and Full Thickness Human Atherosclerotic Carotid Arteries in the Axial and Circumferential Directions. *Journal of biomechanical engineering* [online]. 2017, **139**(12). ISSN 01480731. Dostupné z: doi:10.1115/1.4037794
- [47] O'REILLY, Brían L, Niamh HYNES, Sherif SULTAN, Peter E MCHUGH a J. Patrick MCGARRY. An experimental and computational investigation of the material behaviour of discrete homogenous iliofemoral and carotid atherosclerotic plaque constituents. *Journal of biomechanics* [online]. Elsevier, 2020, **106**. ISSN 0021-9290. Dostupné z: doi:10.1016/j.jbiomech.2020.109801
- [48] STEMPER, Brian D, Narayan YOGANANDAN a Frank A PINTAR. Methodology to study intimal failure mechanics in human internal carotid arteries. *Journal of biomechanics* [online]. Elsevier, 2005, **38**(12), 2491-2496. ISSN 0021-9290. Dostupné z: doi:10.1016/j.jbiomech.2004.10.021
- [49] LAWLOR, Michael G., Michael R. O'DONNELL, Barry M. O'CONNELL a Michael T. WALSH. Experimental determination of circumferential properties of fresh carotid artery plaques. *Journal of Biomechanics* [online]. 2011, **44**(9), 1709-1715. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2011.03.033. ISSN 00219290. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021929011002867>
- [50] MULVIHILL, J.J., E.M. CUNNANE, S.M. MCHUGH, E.G. KAVANAGH, S.R. WALSH a M.T. WALSH. Mechanical, biological and structural characterization of in vitro ruptured human carotid plaque tissue. *Acta Biomaterialia* [online]. 2013, **9**(11),9027-9035. DOI: 10.1016/j.actbio.2013.07.012. ISSN 17427061. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1742706113003516>

- [51] BARRETT, H.E, E.M CUNNANE, E.G KAVANAGH a M.T WALSH. On the effect of calcification volume and configuration on the mechanical behaviour of carotid plaque tissue. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials* [online]. Elsevier, 2016, **56**, 45-56. ISSN 1751-6161. Dostupné z: doi:10.1016/j.jmbbm.2015.11.001
- [52] BARRETT, H.E, E.M CUNNANE, H HIDAYAT, J.M O BRIEN, E.G KAVANAGH a M.T WALSH. Calcification Volume Reduces Stretch Capability and Predisposes Plaque to Rupture in an in vitro Model of Carotid Artery Stenting. *European journal of vascular and endovascular surgery* [online]. Elsevier, 2017, **54**(4), 431-438. ISSN 1078-5884. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejvs.2017.07.022
- [53] WALSH, M.T., E.M. CUNNANE, J.J. MULVIHILL, A.C. AKYILDIZ, F.J.H. GIJSEN a G.A. HOLZAPFEL. Uniaxial tensile testing approaches for characterisation of atherosclerotic plaques. *Journal of Biomechanics* [online]. 2014, **47**(4), 793-804. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2014.01.017. ISSN 00219290. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021929014000463>
- [54] HOLZAPFEL, G. A. *Nonlinear Solid Mechanics: A Continuum Approach for Engineering*. 1st. Wiley, **2000**. ISBN 9780471823193.
- [55] GIJSEN, Frank J.H., Harm A. NIEUWSTADT, Jolanda J. WENTZEL, Hence J.M. VERHAGEN, Aad VAN DER LUGT a Antonius F.W. VAN DER STEEN. Carotid Plaque Morphological Classification Compared With Biomechanical Cap Stress. *Stroke* [online]. 2015, **46**(8), 2124-2128. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009707. ISSN 0039-2499.
- [56] RIVLIN, R. S. Large elastic deformations of isotropic materials. I. Fundamental concepts. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A, Mathematical and Physical Sciences*. **1948**, roč. 240, č. 822, s. 459–490.
- [57] FAN, Zhenmin, Xiao LIU, Anqiang SUN, Nan ZHANG, Zhanming FAN, Yubo FAN a Xiaoyan DENG. Effect of longitudinal anatomical mismatch of stenting on the mechanical environment in human carotid artery with atherosclerotic plaques. *Medical Engineering Physics* [online]. 2017, **48**, 114-119. DOI: 10.1016/j.medengphy.2017.06.010. ISSN 13504533. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1350453317301480>
- [58] GAO, Hao a Quan LONG. Effects of varied lipid core volume and fibrous cap thickness on stress distribution in carotid arterial plaques. *Journal of biomechanics* [online]. Elsevier, 2008, **41**(14), 3053-3059. ISSN 0021-9290. Dostupné z: doi:10.1016/j.jbiomech.2008.07.011
- [59] DEMIRAY, Hilmi. Large deformation analysis of some basic problems in biophysics. *Bulletin of mathematical biology* [online]. Elsevier, 1976, **38**(6), 701-712. ISSN 0092-8240. Dostupné z: doi:10.1007/BF02458644
- [60] KAAZEMPUR-MOFRAD, M.R., H.F. YOUNIS, S. PATEL, et al. Cyclic strain in human carotid bifurcation and its potential correlation to atherogenesis: Idealized and anatomically-realistic models. *Journal of Engineering Mathematics* [online]. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2003, **47**(3), 299-314. ISSN 0022-0833. Dostupné z: doi:10.1023/B:ENGI.0000007974.82115.16

- [61] DELFINO, A, N STERGIOPULOS, J.E MOORE a J.-J MEISTER. Residual strain effects on the stress field in a thick wall finite element model of the human carotid bifurcation. *Journal of biomechanics* [online]. Elsevier, 1997, **30**(8), 777-786. ISSN 0021-9290. Dostupné z: doi:10.1016/S0021-9290(97)00025-0
- [62] YANG, Chun, Dalin TANG, Chun YUAN, Thomas HATSUKAMI, Jie ZHENG a Pamela WOODARD. In Vivo/Ex Vivo MRI-Based 3D Non-Newtonian FSI Models for Human Atherosclerotic Plaques Compared with Fluid/Wall-Only Models. *Computer Modeling in Engineering Sciences* [online]. Henderson: Tech Science Press, 2007, **19**(3), 233-246. ISSN 1526-1492. Dostupné z: doi:10.3970/cmcs.2007.019.233
- [63] HUANG, Yuan, Zhongzhao TENG, Umar SADAT, Martin J GRAVES, Martin R BENNETT a Jonathan H GILLARD. The influence of computational strategy on prediction of mechanical stress in carotid atherosclerotic plaques: Comparison of 2D structure-only, 3D structure-only, one-way and fully coupled fluid-structure interaction analyses. *Journal of biomechanics* [online]. Elsevier, 2014, **47**(6), 1465-1471 [cit. 2021-03-07]. ISSN 0021-9290. Dostupné z: doi:10.1016/j.jbiomech.2014.01.030
- [64] GASTALDI, Dario, Stefano MORLACCHI, Roberto NICHETTI, Claudio CAPELLI, Gabriele DUBINI, Lorenza PETRINI a Francesco MIGLIAVACCA. Modelling of the provisional side-branch stenting approach for the treatment of atherosclerotic coronary bifurcations: effects of stent positioning. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* [online]. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag, 2010, 9(5), 551-561. ISSN 1617-7959. Dostupné z: doi:10.1007/s10237-010-0196-8
- [65] CUNNANE, Eoghan, John MULVIHILL, Hilary BARRETT, Michael WALSH a Eoghan CUNNANE. Simulation of human atherosclerotic femoral plaque tissue: the influence of plaque material model on numerical results. *BioMedical Engineering OnLine* [online]. 2015, **14**(Suppl 1), S7-S7. ISSN 1475-925X. Dostupné z: doi:10.1186/1475-925X-14-S1-S7
- [66] OGDEN, R. W. Large Deformation Isotropic Elasticity - On the Correlation of Theory and Experiment for Incompressible Rubberlike Solids. *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* [online]. 1972, **326**(1567), 565-584. DOI: 10.1098/rspa.1972.0026. ISSN 1364-5021. Dostupné z: <http://rspa.royalsocietypublishing.org/cgi/doi/10.1098/rspa.1972.0026>
- [67] SADAT, Umar, Zhi-yong LI, Victoria E. YOUNG, et al. Finite element analysis of vulnerable atherosclerotic plaques: a comparison of mechanical stresses within carotid plaques of acute and recently symptomatic patients with carotid artery disease.(Clinical report). *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* [online]. British Medical Association, 2010, **81**(3), 282. ISSN 0022-3050.
- [68] LI, Zhi-yong, Simon HOWARTH, Rikin A TRIVEDI, Jean M U-KING-IM, Martin J GRAVES, Andrew BROWN, Liqun WANG a Jonathan H GILLARD. Stress analysis of carotid plaque rupture based on in vivo high resolution MRI. *Journal of biomechanics* [online]. Elsevier, 2006, **39**(14), 2611-2622. ISSN 0021-9290. Dostupné z: doi:10.1016/j.jbiomech.2005.08.022

- [69] TENG, Zhongzhao, Jianmin YUAN, Jiaxuan FENG, Yongxue ZHANG, Adam J BROWN, Shuo WANG, Qingsheng LU a Jonathan H GILLARD. The influence of constitutive law choice used to characterise atherosclerotic tissue material properties on computing stress values in human carotid plaques. *Journal of biomechanics* [online]. Elsevier, 2015, **48**(14), 3912-3921. ISSN 0021-9290. Dostupné z: doi:10.1016/j.jbiomech.2015.09.023
- [70] O'LEARY, Siobhan A, Barry J DOYLE a Tim M MCGLOUGHLIN. The impact of long term freezing on the mechanical properties of porcine aortic tissue. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials* [online]. Elsevier, 2014, **37**, 165-173. ISSN 1751-6161. Dostupné z: doi:10.1016/j.jmbbm.2014.04.015
- [71] HRUBANOVÁ, A., O. LISICKÝ, P. BARTOŇOVÁ, R. STAFFA, M. HERMANOVÁ, R. VLACHOVSKÝ a J. BURŠA. Impact of formaldehyde on mechanical properties of atherosclerotic carotid areteries. *Engineering mechanics*. 2020, **26**, 210-213. ISSN 1805-8256. Dostupné z: doi:10.21495/5896-3-210
- [72] GUINEA, Gv, Jm ATIENZA, M ELICES, P ARAGONCILLO a K HAYASHI. Thermomechanical behavior of human carotid arteries in the passive state. *American Journal Of Physiology-Heart And Circulatory Physiology* [online]. AMER PHYSIOLOGICAL SOC, 2005, **288**(6), H2940-H2945. ISSN 0363-6135. Dostupné z: doi:10.1152/ajpheart.01099.2004
- [73] SKÁCEL, Pavel. Vysoké učení technické v Brně. *Tibixus* [software]. 2010.
- [74] MathWorks. *MATLAB R2020b* [software]. 2020
- [75] LISICKÝ, Ondrej, Anna HRUBANOVÁ a Jiri BURSA. Interpretation of Experimental Data is Substantial for Constitutive Characterization of Arterial Tissue. *Journal of Biomechanical Engineering*. 2021. ISSN 0148-0731. Dostupné z: doi:10.1115/1.4051120
- [76] LENG, Xiaochang, Boran ZHOU, Xiaomin DENG, Lindsey DAVIS, Michael A SUTTON, Tarek SHAZLY, Susan M LESSNER a Xiaochang LENG. Determination of Viscoelastic Properties of human Carotid Atherosclerotic Plaque by Inverse Boundary Value Analysis. *IOP conference series. Materials science and engineering* [online]. 2018, **381**(1). ISSN 17578981. Dostupné z: doi:10.1088/1757-899X/381/1/012171
- [77] YOSIBASH, Zohar, Itay MANOR, Ilan GILAD a Udi WILLENTZ. Experimental evidence of the compressibility of arteries. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials* [online]. Elsevier, 2014, **39**, 339-354. ISSN 1751-6161. Dostupné z: doi:10.1016/j.jmbbm.2014.07.030
- [78] YOSSEF, Ofry Efraim, Mor FARAJIAN, Ilan GILAD, Udi WILLENZ, Nimrod GUTMAN a Zohar YOSIBASH. Further experimental evidence of the compressibility of arteries. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials* [online]. Elsevier, 2017, **65**, 177-189. ISSN 1751-6161. Dostupné z: doi:10.1016/j.jmbbm.2016.08.013



- [79] SKÁCEL, Pavel. Vysoké učení technické v Brně. Hyperfit [software]. 2009. Dostupné z: <http://www.hyperfit.wz.cz/home.php>.
- [80] ANSYS, Inc. Ansys R Academic Research Mechanical, Release 19.2 [software]. 2019. Dostupné z: <http://www.ansys.com>.
- [81] HOLZAPFEL, Gerhard A., Gerhard SOMMER a Peter REGITNIG. Anisotropic Mechanical Properties of Tissue Components in Human Atherosclerotic Plaques. *Journal of Biomechanical Engineering* [online]. 2004, **126**(5)[cit. 2019-05-14]. DOI: 10.1115/1.1800557. ISSN 01480731 Dostupné z: <http://Biomechanical.asmedigitalcollection.asme.org/article.aspx?articleid=1412532>
- [82] POLIŠENSKÁ, Anna. *Analýza současného stavu modelování aterosklerózy – řešení a výpočet*. Brno, 2017, 57 s [cit. 2019-05-23]. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta strojního inženýrství. Vedoucí bakalářské práce Ing. Kamil Novák.
- [83] BARTOŇOVÁ, P. *Analýza vlivu mechanických vlastností komponent patologické stěny tepny na její napjatost*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta strojního inženýrství, 2020. 83 s. Vedoucí prof. Ing. Jiří Burša, Ph.D.
- [84] SCHULZE-BAUER, Ch. A., Ch. MÖRTH a G. A. HOLZAPFEL. Passive biaxial mechanical response of aged human iliac arteries. *Journal of biomechanical engineering*. 2003, roč. 125, č. 3, s. 395–406.
- [85] HORNÝ, Lukáš, Marek NETUŠIL a Tereza VOŇAVKOVÁ. Axial prestretch and circumferential distensibility in biomechanics of abdominal aorta. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* [online]. Berlin/Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014, **13**(4), 783-799 [cit. 2021-04-22]. ISSN 1617-7959. Dostupné z: [doi:10.1007/s10237-013-0534-8](https://doi.org/10.1007/s10237-013-0534-8)
- [86] POLZER, Stanislav, Anna POLIŠENSKÁ, Kamil NOVÁK a Jiří BURŠA. Moderate thickness of lipid core in shoulder region of atherosclerotic plaque determines vulnerable plaque A parametric study. *Medical engineering physics* [online]. Elsevier, 2019, **69**, 140-146. ISSN 1350-4533. Dostupné z: [doi:10.1016/j.medengphy.2019.04.011](https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2019.04.011)

# Seznam použitých zkratek a symbolů

|         |  |
|---------|--|
| MKP     | Metoda konečných prvků   |
| FEA     | <i>Finite element method</i>   |
| MAP     | <i>Mean aretrial pressure</i> - Střední arteriální tlak  |
| E       | Modul pružnosti  |
| EL      | <i>Elastin lamellae</i>  |
| IEF     | <i>Intralamellar elastin fibres</i>  |
| ES      | <i>Elastin struts</i>  |
| LDL     | <i>Low density lipoproteins</i> - Lipoproteiny s nízkou hustotou                                       |
| LC      | <i>Lipid core</i> - Lipidové jádro   |
| FC      | <i>Fibrous cap</i> - Fibrózní kryt   |
| BHS     | Buňky hladké svaloviny   |
| HDL     | <i>High density lipoproteins</i> - Lipoproteiny s vysokou hustotou                                     |
| FR      | Fyziologický roztok  |
| FTIR    | <i>Fourier transform infrared spectroscopy</i> - Infračervená spektroskopie s Fourierovou transformací |
| μCT     | <i>Micro-computed tomography</i> - Rentgenová mikrotomografie  |
| CT      | <i>Computed tomography</i> - Rentgenová tomografie   |
| 3D      | Trojrozměrný   |
| CCA     | <i>Common carotid artery</i> - Společná karotida   |
| BIF     | <i>Bifurcation</i> - Oblast bifurkace  |
| ICA     | <i>Internal carotid artery</i> - Vnitřní karoitda  |
| SEM     | <i>Scanning electron microscope</i> - Rastrovací elektronová mikroskopie                               |
| CCD     | <i>Charge-coupled device</i>   |
| CT      | <i>Computed tomography</i> - Rentgenová tomografie   |
| X, Y, Z | Souřadnice v nedeformovaném stavu  |
| x, y, z | Souřadnice v deformovaném stavu  |
| u       | Deformační posuv   |

|                 |   |
|-----------------|---|
| $\lambda$       | Poměrné protažení   |
| $\varepsilon$   | Smluvní přetvoření  |
| $E^L$           | Green-Lagrangeův tenzor přetvoření                                  |
| $E^A$           | Almansi-Hamelův tenzor přetvoření                                   |
| $E^C$           | Cauchy (logaritmický) tenzor přetvoření                             |
| $F$             | Tenzor deformačního gradientu                                       |
| $C_R$           | Pravý Cauchy-Green tenzor deformace                                 |
| $C_L$           | Levý Cauchy-Green tenzor deformace                                  |
| $\tau$          | Piola-Kirchhoffův tenzor napětí 1. druhu (smluvní napětí)           |
| $\sigma$        | Cauchyho tenzor napětí (skutečné napětí)                            |
| $S$             | Piola-Kirchhoffův tenzor napětí 2. druhu                            |
| $W$             | Elastická potenciální funkce  |
| $C_{ii}$        | Materiálové konstanty   |
| $\bar{I}_1$     | První modifikovaný invariant pravého Cauchy-Green tenzoru deformace |
| $d$             | Parametr slačitelnosti materiálu                                    |
| $K$             | Objemový modul pružnosti  |
| $J$             | Třetí invariant tenzoru deformačního gradientu                      |
| $\bar{I}_2$     | Druhý modifikovaný invariant pravého Cauchy-Green tenzoru deformace |
| $D_i$           | Materiálové konstanty   |
| 2D              | Dvourozměrný  |
| FSI             | <i>Fluid-structure interaction</i>                                  |
| $\mu_p$         | Materiálová konstanta modelu Ogden                                  |
| $\alpha_p$      | Materiálová konstanta modelu Ogden                                  |
| $d_p$           | Materiálová konstanta modelu Ogden                                  |
| $\bar{\lambda}$ | Modifikované poměrné přetvoření                                     |
| $F_{exp}$       | Naměřená síla   |
| $b$             | Šířka vzorku  |

## SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ

|            |  |
|------------|--|
| $T$        | Tloušťka vzorku  |
| $E_t$      | Tečný modul pružnosti                                    |
| MRI        | <i>Magnetic resonance imaging</i> - Magnetická rezonance |
| $\alpha$   | Hladina významnosti                                      |
| $d_A$      | Vnější průměr adventicie                                 |
| $d_M$      | Vnější průměr medie                                      |
| $d_F$      | Vnější průměr fibrózního krytu                           |
| $d_L$      | Průměr lumen   |
| $L_{LC}$   | Délka lipidového jádra                                   |
| $r_f$      | Poloměr v místě maximální stenózy                        |
| $r_1$      | Vnější poloměr zaoblení LC                               |
| $r_2$      | Vnitřní poloměr zaoblení LC                              |
| $r_3$      | Poloměr zaoblení boku LC                                 |
| $W_{LC/2}$ | Polovina šířky LC  |
| $L$        | Délka celé tepny   |

# Seznam obrázků

|     |  |    |
|-----|--|----|
| 3.1 | Schéma plicního a systémového oběhu. Převzato a upraveno z [2]. . . . .  | 5  |
| 3.2 | Schéma srdce. Převzato z [3]. . . . .  | 6  |
| 3.3 | Hodnoty tlaků u jednotlivých typů cév pro normální krevní tlak. Převzato a upraveno z [4]. . . . .   | 7  |
| 3.4 | Stavba tepenné stěny. Převzato a upraveno z [6]. . . . .   | 9  |
| 3.5 | Tunica media z krysí aorty. Hnědou barvou jsou vyznačeny jednotlivé formy elastinu, modře a žlutě jsou znázorněna jádra a cytoplazma hladkých svalových buněk, kolagenní vlákna jsou označena bílými šipkami ( $\Theta$ - obvodový směr, Z - axiální směr, r - radiální směr). Převzato z [7]. . . . .   | 10 |
| 3.6 | Vliv kolagenních vláken na deformačně-napěťovou odezvu tepny. . . . .  | 11 |
| 3.7 | Pokročilá léze ateromu. Převzato a upraveno z [16]. . . . .  | 12 |
| 3.8 | Grafické znázornění aterosklerotického plátu typu III - VI dle [18]. Převzato a upraveno z [19]. . . . .   | 13 |
| 4.1 | Typická odezva aterosklerotické karotidy na cyklické tlakové zatěžování. Červená křivka na obrázku je spojnicí maximálních napětí dosažených při prvním zatížení na dané hodnotě přetvoření - <i>Cyklická zatěžovací obálka</i> . U gum bylo dokázáno, že tato křivka odpovídá monotónnímu zatěžování. Převzato z [27]. . . . .                              | 16 |
| 4.2 | Schéma přípravy a testování vzorku metodou mikroindentace. Převzato a upraveno z [30]. . . . .   | 17 |
| 4.3 | Schéma snímkování a přípravy vzorku pro nanoindentaci. Postupuje se od snímkování pCT, přes rekonstrukci 3D modelu s ohraničenými kalcifikacemi (zelená barva), až po zalití vzorku do epoxidové pryskyřice a nařezání vzorků pro samotnou zkoušku. Převzato z [34]. . . . .   | 18 |
| 4.4 | (a) Vzorek přilepený k desce. (b) Připravený experiment se vzorkem ponořeným do solného roztoku zahřátého na 37°C. (c) MKP model s ukázkou zatížení vnějšího povrchu (vlevo) a FC (vpravo). Zelená část na obrázku odpovídá FC, červená trombu, šedá lipidu a modrá tepenné stěně. (d) Maximální hlavní napětí (Cauchy). Převzato a upraveno z [35]. . . . . | 19 |
| 4.5 | (A) Rozdělení karotidy na jednotlivé segmenty, (B) způsob odběru testovacího vzorku, (C) zkušební testovací souprava s čepelí, (D) závislost síly na posuvu získaná během testu. Převzato a upraveno z [36]. . . . .   | 20 |
| 4.6 | (A) Způsob separace adventicie od medie a intimy, (B) společná a vnitřní karotida. Segmenty označené "C" jsou použity pro testování. Převzato a upraveno z [38]. . . . .   | 21 |
| 4.7 | Testovací zařízení s upnutým vzorkem ponořeným do fyziologického roztoku ( <i>vlevo</i> ), detail vzorku připraveného k testování ( <i>vpravo</i> ). Směry zatížení jsou na obrázku znázorněny červenými šipkami, <i>Circumferential</i> - <i>Obvodový směr</i> , <i>Longitudinal</i> - <i>podélný směr</i> . Převzato z [40]. . . . .                       | 22 |
| 4.8 | Vyřezávání obvodových a axiálních vzorků z karotidy. Převzato a upraveno z [46]. . . . .   | 23 |
| 4.9 | Schématické znázornění tahové zkoušky v rovinné deformaci. Převzato a upraveno z [22]. . . . .   | 24 |

|      |  |    |
|------|--|----|
| 6.1  | Experimentální zařízení pro jednoosou tahovou zkoušku: A - celkový pohled na zařízení s CCD kamerou, B - detail nádrže se svorkami a osvětlením, C - detail upnutého vzorku s krycím sklem připraveného na testování. . . . .                | 32 |
| 6.2  | A: vzorek vyřezán pomocí speciálního vysekávacího nože, B: obdélníkový vzorek vyřezaný skalpelem, C: ukázka měření tloušťky tloušťkoměrem. . . . .   | 33 |
| 6.3  | Ukázky karotických plátů získaných z endarterektomie. A: karotický plát s měřítkem - délka nepřesahuje 30 mm, B: typická podélná incize, C,D: detail lipidového jádra. . . . .   | 34 |
| 6.4  | Způsob vyhodnocení modulů pružnosti. . . . .   | 36 |
| 6.5  | Experimentálně naměřené jednoosé tahové křivky aterosklerotických karotid. . . . .   | 37 |
| 6.6  | Postup průměrování přes napětí. Body pro statistickou analýzu na jednotlivé hodnotě napětí jsou zobrazeny černými kroužky. Vyhodnocení probíhalo po krocích 10 kPa, na obrázku zobrazeny pro přehlednost jen některé hodnoty napětí. . . . . | 38 |
| 6.7  | P-hodnoty Mann-Whitney testu pro jednotlivé skupiny. . . . .   | 40 |
| 6.8  | P-hodnoty Mann-Whitney testu pro jednotlivé faktory v rámci skupiny „muži“. . . . .  | 41 |
| 6.9  | Počet křivek uvažovaných v statistických testech pro dané hodnoty napětí. . . . .  | 42 |
| 7.1  | Aproximace experimentálních dat pomocí různých hyperelastických izotropních modelů. . . . .  | 45 |
| 7.2  | Geometrie, síť a okrajové podmínky pro vyšetřování predikčních schopností. . . . .   | 46 |
| 7.3  | Materiálové vlastnosti popsané pomocí modelu Yeoh třetího řádu pro všechna data. . . . .   | 47 |
| 7.4  | Materiálové vlastnosti popsané pomocí modelu Yeoh třetího řádu pro mužskou skupinu. . . . .  | 49 |
| 7.5  | Schématické znázornění použité geometrie. Adventicie je na obrázku znázorněna oranžově, medie barvou zelenou, fibrózní tkáň modře a lipidové (nekrotické) jádro šedě. . . . .  | 50 |
| 7.6  | Závislost maximálního redukovaného Misesova napětí na počtu uzlů sítě. . . . .   | 51 |
| 7.7  | Zobrazení výsledné výpočtové sítě. . . . .   | 52 |
| 7.8  | Rozložení redukovaného Misesova napětí. . . . .  | 53 |
| 7.9  | Rozložení celkové deformace. . . . .   | 53 |
| 7.10 | Hodnoty maximálního redukovaného Misesova napětí pro všechny vzorky a pro mužskou skupinu. . . . .   | 55 |